

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 571**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**C07D 498/20** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2009 E 09738179 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **30.03.2011 EP 2300474**

54 Título: **Espiro(piperidina-4,2'-pirrolidina)-1-(3,5-trifluorometilfenil)metilcarboxamidas como antagonistas de los receptores de la taquicinina NK1**

30 Prioridad:

**01.05.2008 GB 0808030**

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

**13.02.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO WELLCOME MANUFACTURING PTE LTD  
(100.0%)**

**1 Pioneer Sector 1  
Jurong 628413, SG**

72 Inventor/es:

**ALVARO, GIUSEPPE;  
CASTIGLIONI, EMILIANO y  
MARASCO, AGOSTINO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 395 571 T3

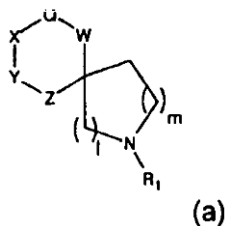
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Espiro(piperidina-4,2'-pirrolidina)-1-(3,5-trifluorometilfenil)metilcarboxamidas como antagonistas de los receptores de la taquicinina NK1.

5 La presente invención se refiere a compuestos espirobicíclicos novedosos que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a sus usos medicinales.

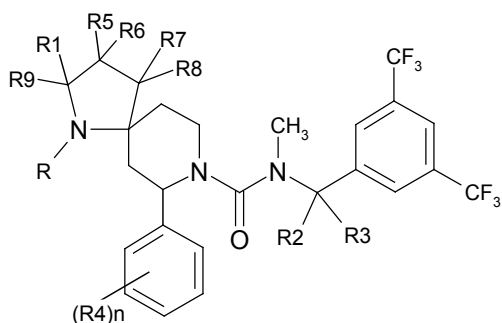
Los documentos WO942909 y US 6013652 describen azaciclos espiro-sustituídos con la fórmula molecular amplia (a) como antagonistas de los receptores de taquiquina útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, dolor o migraña y asma.



10 Ni WO 9429309-A ni US 6013652 describen o enseñan los compuestos de la presente invención.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(I)



15 en donde:

R es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>;

20 R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> o halógeno;

R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, o

25 R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o C(O)OH;

n es 0, 1 o 2.

Como se usa aquí, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención, preparada de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones medicinales debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos de origen. Evidentemente, tales sales deben tener un

5 anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto de la presente invención incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos tales como los ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, alcanforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, alginico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo los ácidos bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; sales de adición de base formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión que no es farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermediarios útiles para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables, o para usarse en situaciones no terapéuticas, por ejemplo *in vitro*.

10 La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como zwitteriones.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como formas cristalinas. Se entiende que estas formas cristalinas o las mezclas de las mismas están abarcadas dentro del alcance de la invención.

15 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención.

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recristalizar de disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos que incluyen los hidratos, y también compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procedimientos tales como la liofilización.

20 Por lo tanto, las sales, solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de la invención.

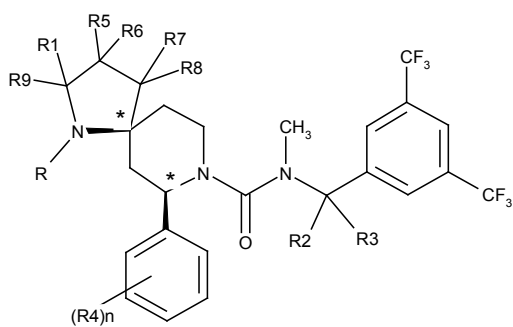
De aquí en adelante, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos y formas cristalinas, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermediarios en los procesos químicos) son referidos como "los compuestos de la invención".

25 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los de la fórmula (I) excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrados usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

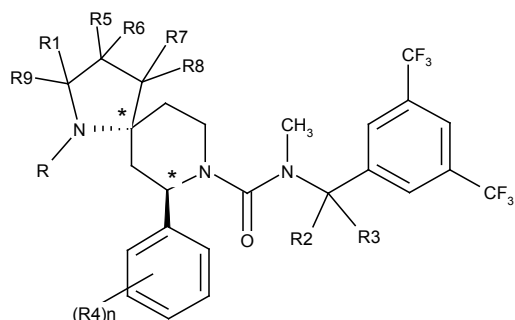
30 Los compuestos de la invención que contienen los isótopos antes mencionados u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopo de la presente invención, por ejemplo aquellos que incorporan isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en las pruebas de distribución de fármacos o substratos en el tejido. Los isótopos tritados, esto es  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, esto es  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Los isótopos de  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en la PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en la SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la toma de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio, esto es  $^2\text{H}$ , puede producir algunas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de las dosis requeridas, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los esquemas o los ejemplos que se dan más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo con un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

35 Será apreciado por los expertos en la materia que los compuestos de fórmula (I) contienen por lo menos dos centros quirales (particularmente los átomos de carbono indicados con \* en las fórmulas (1a) a (1d)).

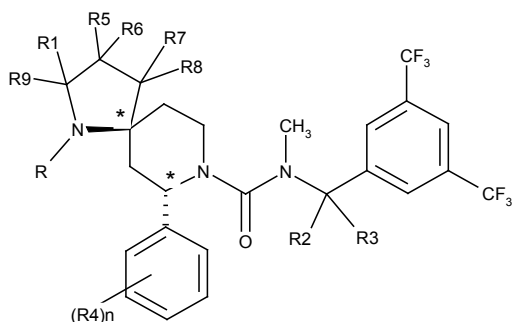
50



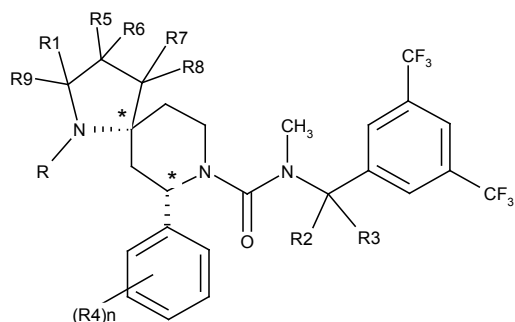
(1a)



(1b)



(1c)



(1d)

El enlace en forma de cuña indica que el enlace está arriba del plano del papel y se conoce como configuración  $\beta$ . El enlace en trazos indica que el enlace está debajo del plano del papel y está en la configuración  $\alpha$ .

5 Son posibles más átomos de carbono asimétricos en los compuestos de fórmula (I), por ejemplo cuando  $R_2$  y  $R_3$ ,  $R_1$  y  $R_9$ ,  $R_5$  y  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  no son el mismo grupo.

Se entiende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención todas las formas estereoisoméricas, incluso todos los enantiómeros, diastereómeros y todas sus mezclas, incluso los racematos, y la referencia a los compuestos de fórmula (I) incluye todas las formas estereoisoméricas a menos que se indique de otra manera.

Como se usa aquí, el término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

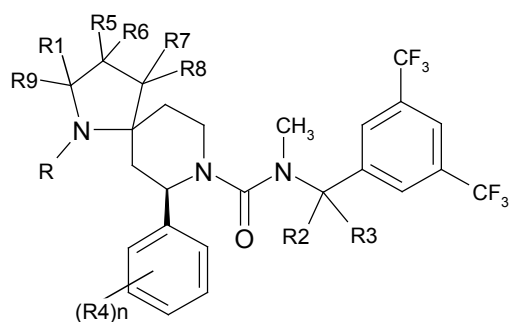
10 Como se usa aquí, el término "alquilo de  $C_{1-4}$ " como un grupo o como parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, etcétera.

15 Como se usa aquí, el término "alquileo de  $C_{1-4}$ " se refiere a un grupo enlazador de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metileno, etileno, etcétera.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo de  $C_{3-8}$ " se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etcétera.

20 Los ejemplos de un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etcétera.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

en donde:

R es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

- 5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> o halógeno;

R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son, independientemente, hidrógeno o halógeno;

- 10 R<sub>9</sub> es hidrógeno, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, o

R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o C(O)OH;

n es 0, 1 o 2.

- 15 En una realización de la invención, R es hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R<sub>9</sub> es hidrógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo de morfolina.

En una realización de la invención, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno o metilo.

- 20 En una realización más de la invención, R<sub>4</sub> es independientemente metilo o flúor y n es 2.

En una realización de la invención, R, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sub>9</sub> es hidrógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo de morfolina.

- 25 En una realización más de la invención, R<sub>9</sub> es C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman morfolina y R, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno.

En una realización más de la invención, R, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno, R<sub>9</sub> es C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo de morfolina y R<sub>1</sub> es metilo.

En una realización alternativa más, R, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno y R<sub>7</sub> es C(O)OH o CH<sub>2</sub>(OH).

En una realización alternativa más, R, R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno y R<sub>5</sub> es C(O)OH o CH<sub>2</sub>(OH).

- 30 En una realización alternativa más, R es hidrógeno, R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o metilo, R<sub>4</sub> es independientemente metilo o flúor y n es 2, R<sub>5</sub> es hidrógeno o C(O)OH, R<sub>6</sub> es hidrógeno, R<sub>7</sub> es hidrógeno o C(O)OH, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo de morfolina.

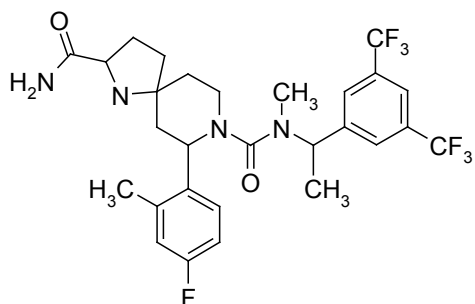
Los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1-37 que se muestran más abajo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado del conjunto que consiste en:

- (5R,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (diasterómero 1);
- 5 (5R,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (diasterómero 2);
- (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- (2S,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- 10 (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- (2S,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- 15 (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- (2S,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- (5S,7R)-8-{{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino}carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxilato de sodio;
- 20 (4S,5R,7R)-8-{{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)-amino}carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-4-carboxilato de litio;
- (5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida ;
- 25 (2R,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida;
- (2S,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida;
- (2S,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ;
- 30 (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;
- (2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin]-1-carboxamida;
- 35 (2R,4S,8a'S)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin]-1-carboxamida;
- (2R,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida;
- (2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-espiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin]-1-carboxamida;
- 40 (2S,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida; y
- (2R,4S,8a'S)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-espiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin]-1-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

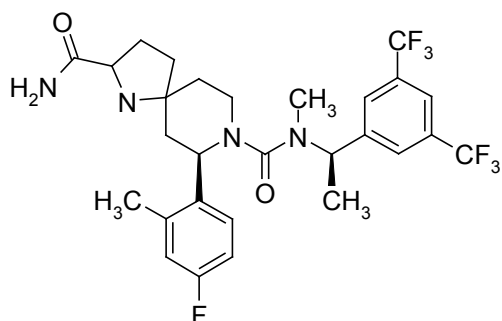
- 45 En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ia):



(1a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización alternativa adicional, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (1b):

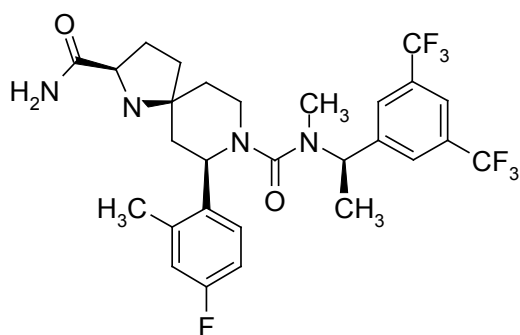


(1b)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, el compuesto de la invención es la (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (1c):



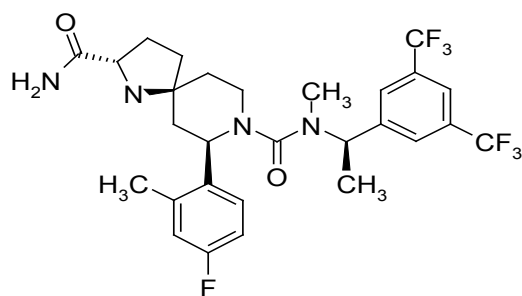
(1c)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización más, la invención proporciona la (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (1c).

En una realización más, la invención proporciona la sal hidrocloreto de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (1c).

15 En una realización más, la invención proporciona la (2S,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (1d):

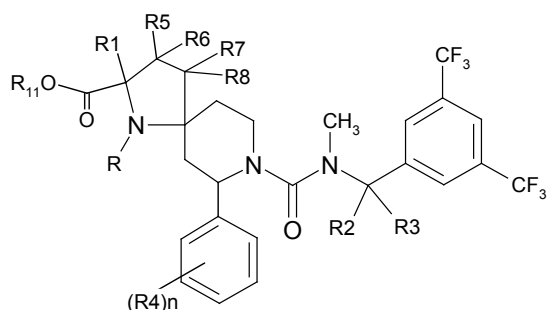


(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

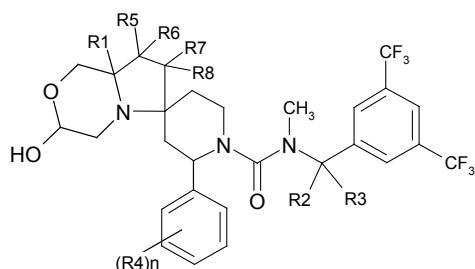


(II)

en donde  $R_{11}$  es metilo o etilo y  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son como se define en la fórmula (I),

- (i) con amoníaco, en un disolvente adecuado como metanol, a una temperatura de 20-70 °C, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde  $R_9$  es  $C(O)NH_2$ ; o
- 10 (ii) con un hidróxido de metal adecuado como hidróxido de litio o sodio, en un disolvente adecuado como metanol, agua, THF, a una temperatura adecuada que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde  $R_9$  es  $C(O)_2H$ ; o
- (iii) con un agente reductor adecuado como borohidruro de litio, en un disolvente adecuado como THF, a una temperatura adecuada que varía de -78 °C a la temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula (I) en
- 15 donde  $R_9$  es  $CH_2OH$ ; o

- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

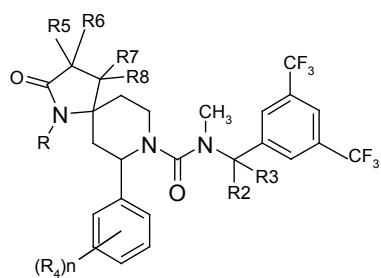


(III)

- en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se define en la fórmula (I), con un reactivo reductor adecuado, tal como trietilsilano, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como trifluoruro de boro, en un disolvente
- 20 adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, opcionalmente usando radiación de microondas, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde  $R_9$  junto con  $R$  forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno; o

- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):





(IV)

en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; con una sal de Meerwein y con cianoborohidruro de sodio, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), R<sub>1</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o

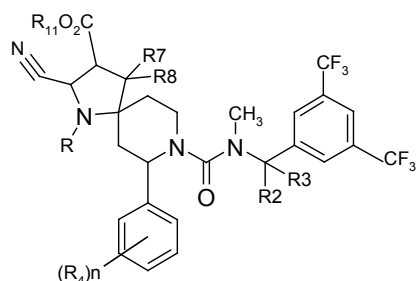
5

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente C(O)OR<sub>11</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)C(O)OR<sub>11</sub>,

10 (i) con una sal de Meerwein y con cianoborohidruro de sodio, seguido por una reacción de hidrólisis con un hidróxido de metal adecuado, tal como hidróxido de litio o sodio, en un disolvente adecuado como metanol, agua, THF, a una temperatura adecuada que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), R<sub>1</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente C(O)<sub>2</sub>H o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)-C(O)<sub>2</sub>H; o

15 (ii) con una sal de Meerwein y con cianoborohidruro de sodio, seguido por la adición de un agente reductor selectivo, tal como borohidruro de litio, para obtener compuestos de fórmula (I) en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), R<sub>1</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente CH<sub>2</sub>OH o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)CH<sub>2</sub>OH; o

(e) reacción de hidrólisis básica de un compuesto de fórmula (V):



(V)

20 en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno y R<sub>11</sub> es metilo o etilo, con un hidróxido de metal, tal como una solución acuosa de LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada, por ejemplo a la temperatura de reflujo, para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), y R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno, R<sub>5</sub> es C(O)<sub>2</sub>H y R<sub>9</sub> es C(O)NH<sub>2</sub>;

25

opcionalmente seguido por conversión a una sal farmacéuticamente aceptable.

Algunos compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula (I).

30 De esta manera, los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>9</sub> es CH<sub>2</sub>R<sub>10</sub> en donde R<sub>10</sub> es halógeno, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>9</sub> es CH<sub>2</sub>OH con reactivos adecuados, tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada que varía de -78°C a la temperatura ambiente (véase, por ejemplo, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(5), 797-802; 2004), o cloruro de tionilo en un disolvente adecuado como diclorometano o cloroformo, a una temperatura adecuada que varía de una temperatura baja hasta la temperatura de reflujo (véase, por ejemplo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(20), 3153-3172; 2003). Alternativamente, la reacción se puede efectuar usando

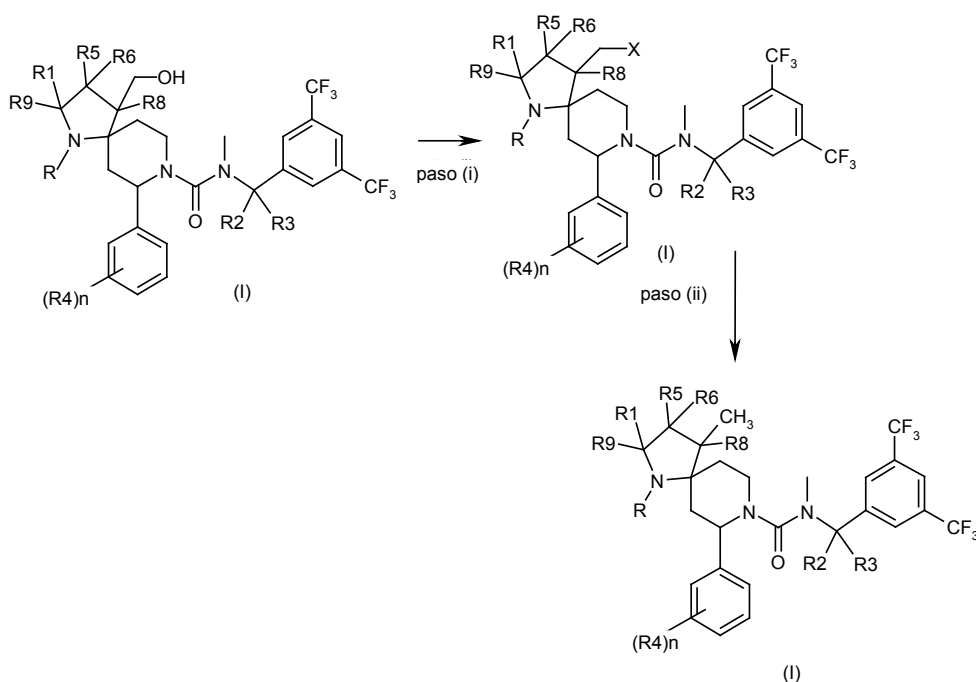
35 tetracloruro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo (véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(24), 7013-7023; 2006).

Los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo de C<sub>1-4</sub> se pueden preparar por aminación reductiva de un compuesto de fórmula (I) en donde R es hidrógeno, con un aldehído adecuado, R<sub>12</sub>CHO, en donde R<sub>12</sub> es alquilo de C<sub>1-3</sub>, y un reactivo reductor adecuado.

5 Por ejemplo, cuando R representa un metilo, dicha reacción de aminación reductiva normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R es hidrógeno, con un aldehído adecuado como formaldehído (solución al 36% en agua), en un disolvente adecuado como metanol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente, durante un tiempo que varía de minutos hasta horas, seguido por la adición de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada que varía de -40°C a la temperatura ambiente. Agentes reductores adicionales incluyen, sin limitación, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio. Alternativamente, el paso de reducción se puede efectuar por hidrogenación a una presión de hidrógeno adecuada, por ejemplo 1 atm, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón, a una temperatura adecuada que varía de la temperatura ambiente a una temperatura alta.

15 Los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>7</sub> es CH<sub>2</sub>X en donde X es halógeno, o R<sub>7</sub> es CH<sub>3</sub>, R<sub>9</sub> es C(O)NH<sub>2</sub> y R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> son como se describe en la fórmula (I), se pueden preparar de un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>7</sub> es CH<sub>2</sub>OH, R<sub>9</sub> es C(O)NH<sub>2</sub> y R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> son como se describe en la fórmula, de acuerdo con el siguiente esquema 1.

Esquema 1



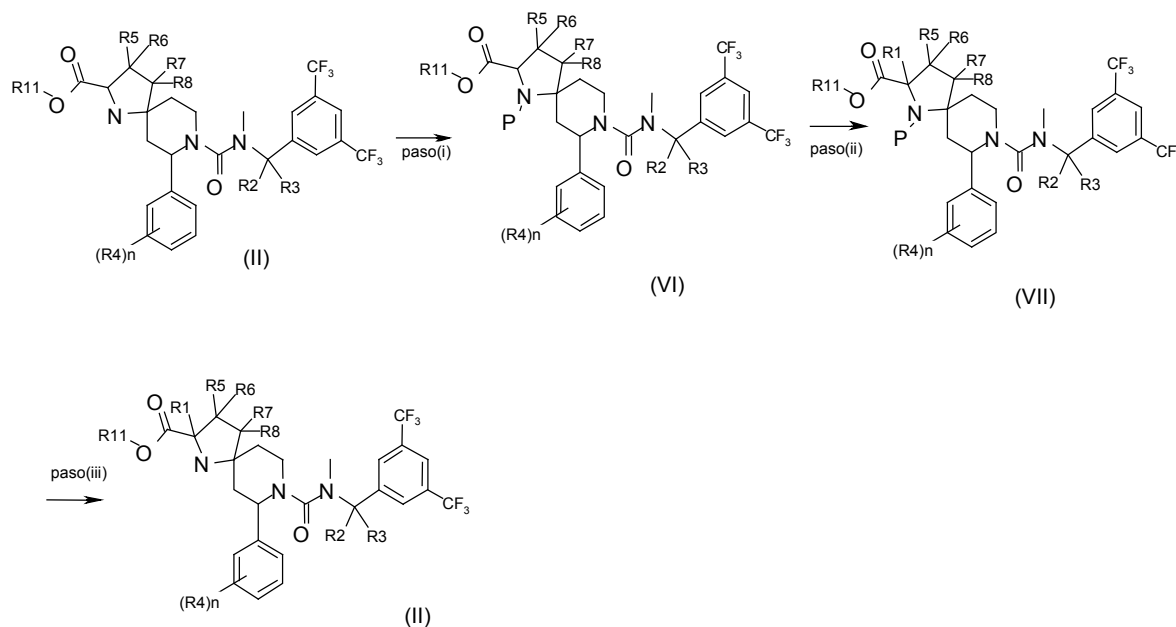
20 El paso (i) normalmente comprende una protección adecuada del nitrógeno de la piperidina y reacción con un reactivo adecuado, tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada que varía de -78°C a la temperatura ambiente (véase, por ejemplo, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(5), 797-802; 2004), o tal como cloruro de tionilo en un disolvente adecuado como diclorometano o cloroformo, a una temperatura adecuada que varía de una temperatura baja a la temperatura de reflujo (véase, por ejemplo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(20), 3153-3172; 2003). Alternativamente, la reacción se puede efectuar usando tetracloruro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo (véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(24), 7013-7023; 2006).

30 El paso (ii) normalmente comprende la reducción de un compuesto halogenado adecuado, tal como un cloruro, a un grupo metilo, con níquel de Raney®, en un disolvente adecuado como etanol, a temperatura alta (véase, por ejemplo, *Journal of Organic Chemistry*, 65(19), 6249-6253; 2000).

35 Los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>8</sub> es halógeno se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>8</sub> es hidrógeno, por medio de la adición de una base adecuada, seguido por un agente de halogenación adecuado. De esta manera, por ejemplo, para preparar los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>8</sub> es flúor, la reacción se efectúa con la adición de una base adecuada, como diisopropilamida de litio, en presencia de N-fluorobencenosulfonimida en un disolvente adecuado como THF, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) en donde R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)-OH, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)-halógeno y R es hidrógeno, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema 2.

## Esquema 2



5

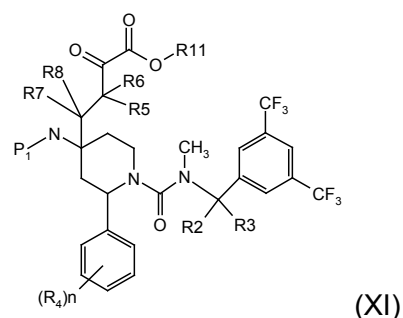
El paso (i) normalmente comprende la protección del nitrógeno con un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), la reacción de un compuesto de fórmula (II) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente adecuado como diclorometano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada que varía de 0°C a la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina, diisopropilamina.

- 10 El paso (ii) normalmente comprende una alquilación por reacción con una base adecuada como bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente adecuado como THF, a una temperatura adecuada que varía de -78°C a la temperatura ambiente, durante un tiempo que varía de algunos minutos a varias horas, seguido por la adición *in situ* de (alquileo de C<sub>1-4</sub>)-X (VIII), P'O-(alquilo de C<sub>1-4</sub>)-X (IX) o X-(alquileo de C<sub>1-4</sub>)-halógeno (X), en donde X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, mesilo, tosilo, trifluorometanosulfonylo, a una temperatura adecuada que varía de -78°C a temperatura alta, y P' es un grupo protector de oxígeno adecuado, tal como trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo.

- 15 El paso (iii) normalmente comprende una reacción de desprotección; por ejemplo, cuando P representa Boc, dicha reacción de desprotección puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético, y cuando P' es trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, la eliminación del grupo protector de oxígeno se puede efectuar usando selectivamente un reactivo fluorado como fluoruro de tetrabutilamonio o cesio en un disolvente adecuado como THF, acetonitrilo o metanol, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Alternativamente, el grupo protector de oxígeno se puede eliminar no selectivamente usando las mismas condiciones de reacción descritas antes para eliminar el grupo protector de nitrógeno cuando P es Boc.

- 25 Los compuestos de fórmula (II) en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula(I), y R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>11</sub> es metilo o etilo, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XI):



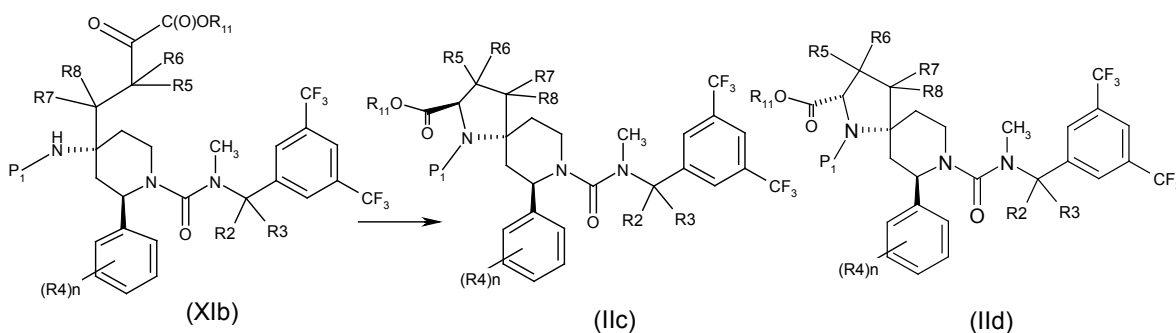
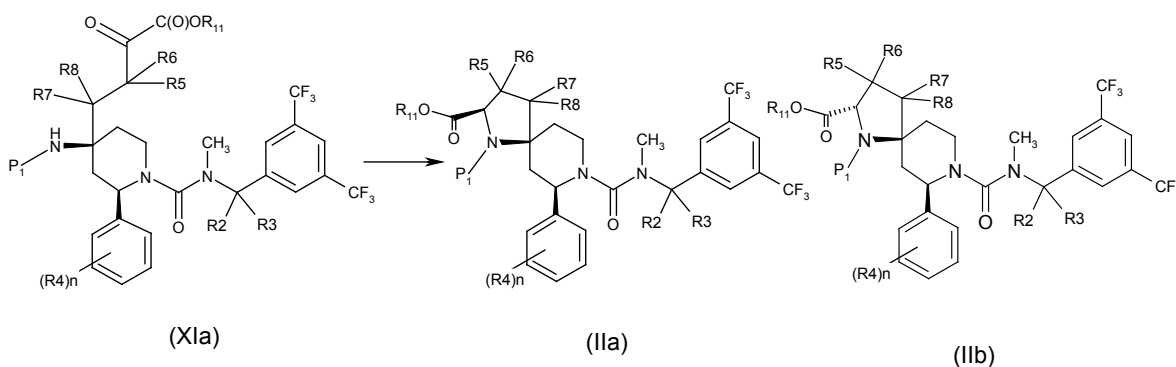
en donde P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como (*R* o *S*)-ter-butilsulfinilo o ter-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), y R<sub>11</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, que comprende la desprotección del grupo protector de nitrógeno P1, seguido por una ciclización intramolecular *in situ* de la amina libre resultante y reducción final del intermediario imina para formar el compuesto (II).

- 5 Por ejemplo, cuando P1 representa ter-butilsulfinilo o Boc, normalmente dicha reacción de desprotección puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado como diclorometano, o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como metanol, a temperatura ambiente. El intermediario desprotegido se puede ciclizar *in situ* en as condiciones ácidas y la imina resultante se puede reducir con un agente reductor adecuado, tal como trietilsilano, en las mismas condiciones de reacción. Agentes reductores adicionales adecuados que se pueden usar incluyen, por ejemplo, borohidruro de sodio o litio. La reacción se puede efectuar en un disolvente adecuado como THF o metanol a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente.

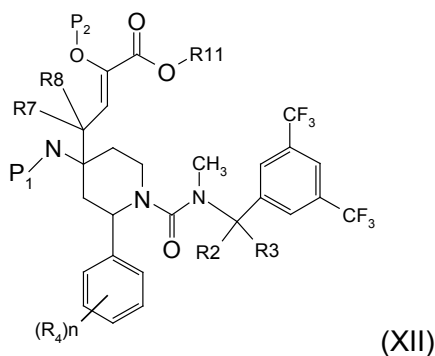
- 15 Alternativamente se puede efectuar una hidrogenación catalítica a una presión de hidrógeno adecuada, tal como 1 atm, con un catalizador adecuado como paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado como metanol, etanol, acetato de etilo.

Como se describe en el siguiente esquema 3, dicha reacción de ciclización permite la formación de una mezcla de diastereómeros de la cual se puede separar el diastereómero individual mediante los métodos convencionales, tales como cromatografía o cristalización.

Esquema 3



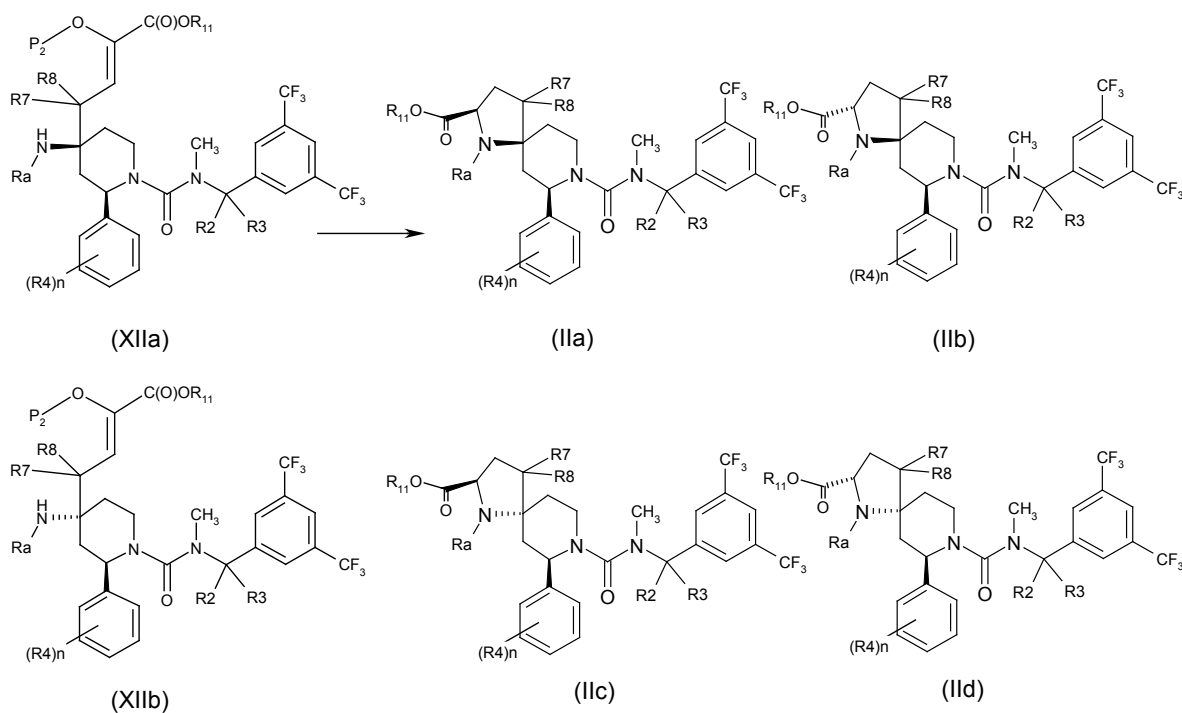
En una realización adicional, los compuestos de fórmula (II) en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), y R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R son hidrógeno, se pueden preparar por ciclización de un compuesto de fórmula (XII):



en donde P2 es un grupo protector de enol éter, tal como ter-butildimetilsililo y P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como benciloxicarbonilo (Cbz), en un disolvente adecuado como metanol, con fluoruro de cesio y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón, bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión adecuada tal como 1 atm, seguido por eliminación del grupo protector de nitrógeno.

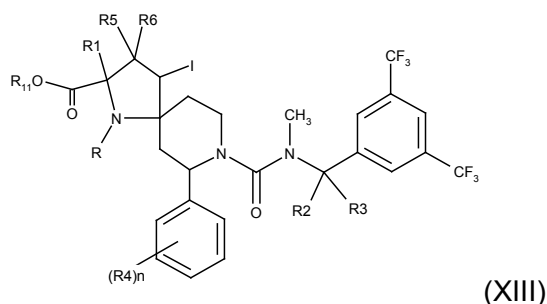
- 5 Como se describe en el siguiente esquema 4, dicha reacción de ciclización permite la formación de una mezcla de diastéromeros de la cual se puede separar el diastéromero individual mediante los métodos convencionales, tales como cromatografía o cristalización.

Esquema 4



10

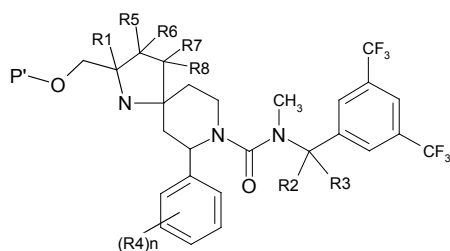
En una realización adicional, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula (XIII):



15

en donde R<sub>11</sub> es metilo o etilo, y R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, son como se define en la fórmula (I), con un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado como metanol, etanol, acetato de etilo, a una presión de hidrógeno adecuada, tal como 1 atm.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de un compuesto de fórmula (XIV):

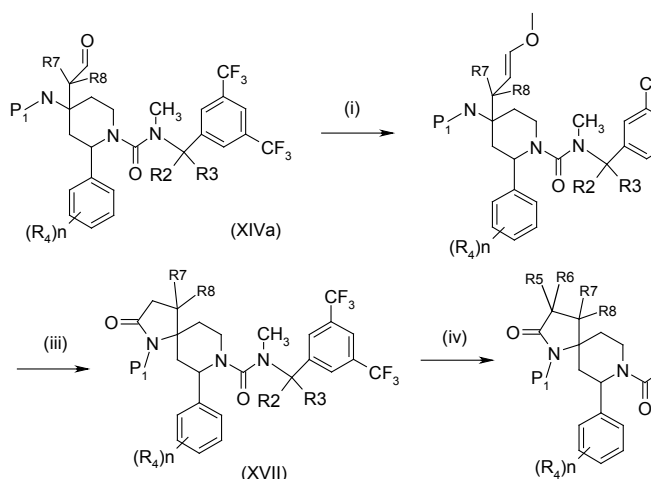


(XIV)

en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> son como se define en la fórmula (I) y P' es un grupo protector de alcohol adecuado, por aminación reductiva, seguido por ciclización *in situ*. Por ejemplo, dicha aminación reductiva se puede efectuar haciendo reaccionar el compuesto (XIV) con un aldehído adecuado, tal como solución de glicoxal (40% en peso en agua) en un disolvente adecuado como acetonitrilo, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente, durante un tiempo adecuado para formar el intermediario imina. Después de la adición de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro de sodio, se produce el intermediario aldehído que se puede ciclar *in situ*, después de eliminar el grupo protector de alcohol P', para producir el compuesto (III). La aminación reductiva se puede promover opcionalmente agregando una cantidad catalítica de un ácido como ácido acético glacial.

- 5
- 10 Los compuestos de fórmula (IV), en donde R es hidrógeno, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> son como se define en la fórmula (I), y R<sub>5</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sub>11</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub> en donde R<sub>10</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)C(O)OR<sub>11</sub>, en donde R<sub>11</sub> es metilo o etilo, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema 5.

## Esquema 5



- 15
- 20 El paso (i) normalmente comprende una reacción de tipo Wittig, que normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIVa) con un iluro de fósforo generado de una sal de alquiltrifenilfosfonio adecuada, tal como cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio y una base adecuada tal como butil-litio o *ter*-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada que varía de -78°C a la temperatura ambiente (véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(18), 5218-5221; 2007).

El paso (ii) normalmente comprende desprotección del intermediario enol éter (XV) en condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, para obtener el aldehído libre que se puede ciclar espontáneamente para formar el intermediario hemiaminal.

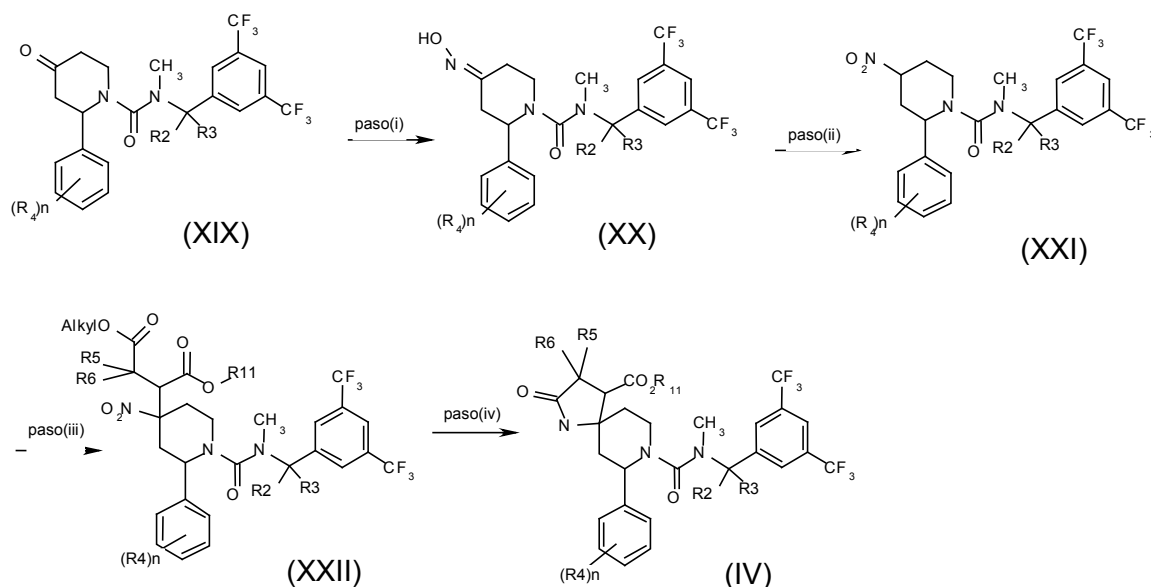
- 25 El paso (iii) normalmente comprende una reacción de oxidación que normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un oxidante adecuado tal como clorocromato de piridinio, en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente (véase, por ejemplo, *Organic Letters*, 8(17), 3833-3836; 2006).

- 30 El paso (iv) normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con una base adecuada como bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, por ejemplo -78°C, seguido por la adición de un agente de acilación adecuado. De esta manera, para preparar compuestos en donde R<sub>5</sub> es C(O)OR<sub>11</sub>, se agrega cloroformiato de metilo a una temperatura adecuada, por ejemplo -78°C (véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(13), 3564-3568; 2006).

El paso (v) normalmente comprende la desprotección del nitrógeno. Por ejemplo, cuando P1 representa Cbz, dicha reacción de desprotección normalmente se puede efectuar por hidrogenación catalítica con un catalizador adecuado como paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado como metanol, etanol, acetato de etilo, a una presión de hidrógeno adecuada, por ejemplo 1 atm.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV) en donde R es hidrógeno, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> son como se define en la fórmula (I) y R<sub>7</sub> es C(O)OR<sub>11</sub>, en donde R<sub>11</sub> es metilo o etilo, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema 6.

Esquema 6



- 10 El paso (i) normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con hidrocloreuro de hidroxilamina y bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado como etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo 50°C.

El paso (ii) normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con urea Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y mCPBA, en un disolvente adecuado como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, por ejemplo la temperatura de reflujo.

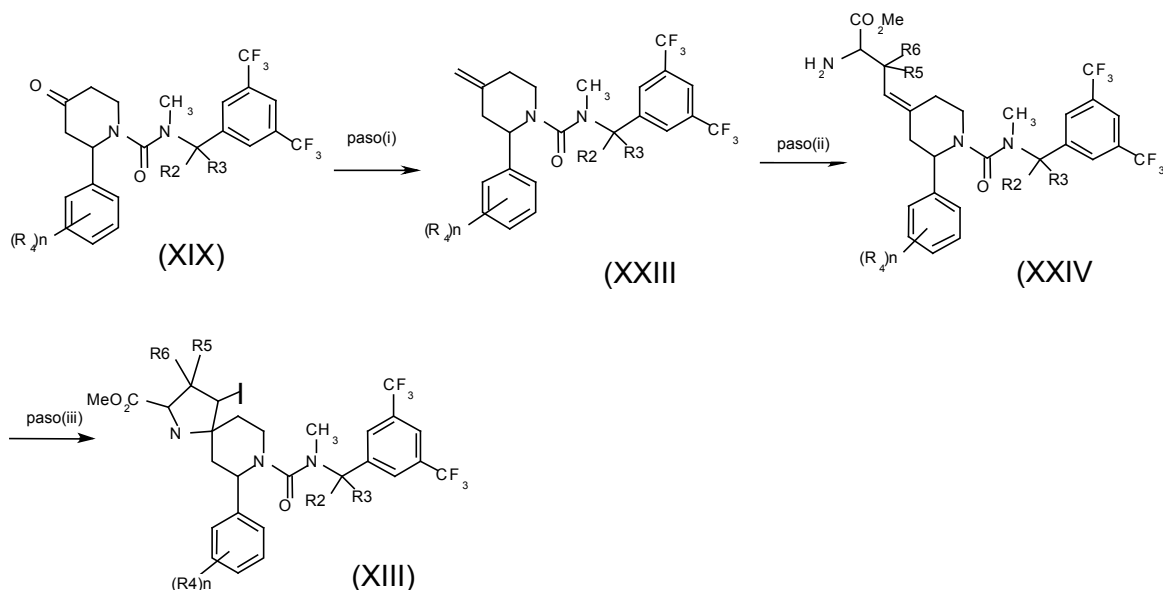
- 15 El paso (iii) normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI) con fluoruro de potasio y yoduro de tetrabutilamonio, seguido por la adición de maleato de dimetilo en un disolvente adecuado como sulfóxido de dimetilo.

- 20 El paso (iv) normalmente comprende la reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula (XXII), seguido por ciclización *in situ* de la amina libre resultante, para obtener la lactama (IV). Dicha reacción de reducción se puede efectuar en un disolvente adecuado como metanol en presencia de níquel de Raney®.

- 25 Los compuestos (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo, a una temperatura adecuada, por ejemplo -78°C, para obtener el intermediario hemiaminal, que se puede convertir convenientemente en el compuesto (V) por reacción con cianuro de trimetilsililo y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente adecuado como diclorometano a una temperatura adecuada que varía de 0°C a la temperatura ambiente (véase, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society*, 129(42), 12890-12895; 2007).

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden obtener de acuerdo con el siguiente esquema 7.

Esquema 7



5 El paso (i) normalmente comprende una reacción de Wittig de la cetona (XIX) en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio o ter-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura en la escala de -15°C a 25°C.

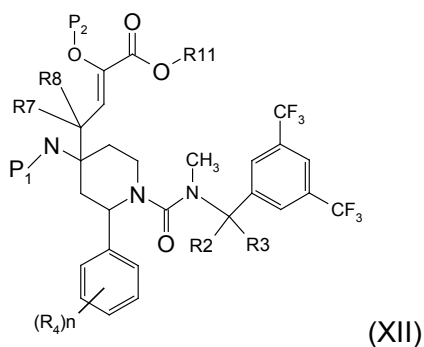
10 El paso (ii) normalmente comprende hacer reaccionar la olefina (XXIII) con un derivado de alilglicina con nitrógeno protegido, en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (esto es, 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, normalmente en diclorometano o 1,2-dicloroetano, a reflujo durante varias horas.

El paso (iii) normalmente comprende la ciclización de los derivados de homoalil amina (XXIV) con yodo molecular en disolventes apróticos dipolares como acetonitrilo, a temperatura ambiente y en presencia de una base, por ejemplo bicarbonato o carbonato de sodio.

15 La reacción de compuesto (XIV) también se puede efectuar con el nitrógeno N protegido con un grupo protector de N adecuado.

Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde R<sub>9</sub> es CH<sub>2</sub>OH, con un agente protector de oxígeno adecuado, tal como cloruro de trimetilsililo, cloruro de ter-butildimetilsililo o cloruro de ter-butildifenilsililo.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII):



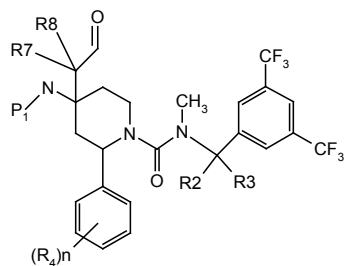
20 en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I), R<sub>11</sub> es metilo o etilo, P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado y P2 es un grupo protector de enol éter adecuado, tal como un enol éter sililo (esto es, ter-butildimetilsililo, ter-butildifenilsililo, trimetilsililo) o un enol éter alquilo (esto es, etilo, metilo), que comprende la desprotección del grupo protector de enol éter P2 con un reactivo adecuado, para formar el compuesto (XI).

25 Por ejemplo, cuando P2 representa un enol éter ter-butildimetilsililo, la eliminación del grupo protector normalmente

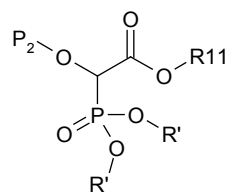


comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con fluoruro de cesio en un disolvente adecuado como acetonitrilo o metanol, en presencia de un ácido suave como ácido acético, a temperatura ambiente. También se pueden usar otros reactivos de fluoruro adecuados (véase Greene, Wutz "Protective groups in organic synthesis"), tales como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado como THF, a temperatura ambiente.

- 5 El compuesto de fórmula (XII) se puede preparar por olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto de fórmula (XXIV), en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se define en la fórmula (I) y  $P_1$  es un grupo protector de nitrógeno adecuado:



(XXIV)

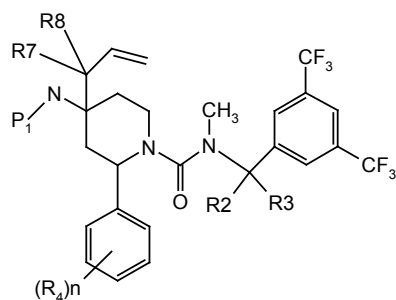


(XXV)

- 10 con un fosfonato adecuado (XXV) (véase *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152), en donde  $R'$  es un grupo alquilo de  $C_{1-4}$  adecuado tal como metilo, y  $R_{11}$  es metilo o etilo, en presencia de una base, para generar el carbanión fosfonato.

- 15 Por ejemplo, cuando  $R'$  representa un metilo,  $R_{11}$  representa un sustituyente metilo o etilo y  $P_2$  representa un éter *ter*-butildimetilsililo o éter etílico, dicha reacción de Horner-Wadsworth-Emmons normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV) con una base adecuada como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, en un disolvente adecuado como acetonitrilo, en presencia de una sal de metal como cloruro de litio, a una temperatura adecuada, por ejemplo  $0^\circ\text{C}$ , seguido por la adición del compuesto (XXV) (véase *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152). También se pueden usar otras bases adecuadas tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *ter*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, en un disolvente adecuado como THF, a una temperatura que varía de  $-78^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente (véase
- 20 *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; L. Kürti, B. Czako "Strategic applications of named reactions in organic synthesis").

El compuesto de fórmula (XXIV) se puede preparar por corte oxidativo de un compuesto de fórmula (XXVI):



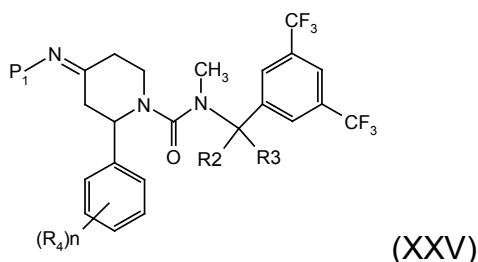
(XXVI)

- 25 en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se define en la fórmula (I) y  $P_1$  es un grupo protector de nitrógeno adecuado;

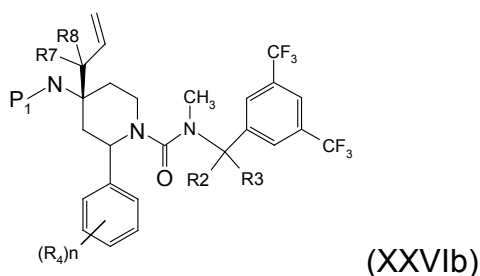
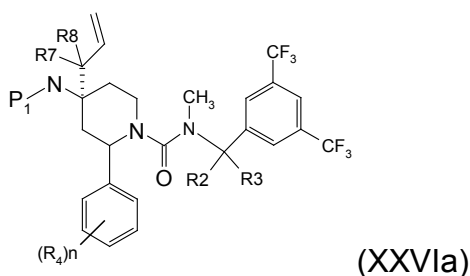
- que comprende el tratamiento con ozono en un disolvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo  $-78^\circ\text{C}$ , seguido por reducción del intermediario ozónido para formar el aldehído (XXIV) con un agente reductor adecuado, tal como sulfuro de dimetilo, a una temperatura adecuada que varía de  $-78^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente. También se pueden usar otros agentes reductores como trifenilfosfina en un disolvente
- 30 adecuado como diclorometano, a una temperatura que varía de  $-78^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente.

Alternativamente, dicho corte oxidativo puede comprender hacer reaccionar el compuesto (XXVI) con tetróxido de osmio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, seguido por tratamiento con peryodato de sodio.

El compuesto de fórmula (XXVI) se puede preparar por alilación de un compuesto de fórmula (XXV):



en donde P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, que comprende la adición de un reactivo organometálico alílico a la imina (XXV) para obtener una mezcla de dos diastéromeros (XXVIa) y (XXVIb):

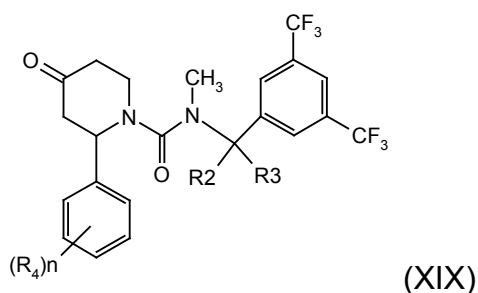


- 5 Dicha mezcla de diastéromeros se puede separar en los diastéromeros individuales mediante los métodos convencionales, tales como cromatografía o cristalización.

Por ejemplo, cuando P1 representa un grupo (*R* o *S*)-ter-butilsulfinilo, dicha reacción de alilación normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo organometálico alílico adecuado, tal como alilbromuro de zinc, generado *in situ* de bromuro de alilo y zinc, en un disolvente adecuado como THF, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente. Los ejemplos de reactivos organometálicos alílicos adecuados incluyen, sin limitación, reactivos de alil magnesio, reactivos de alil boro, alilsilanos, derivados de alilestanano, y la reacción se puede promover con ácidos de Lewis.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXV) en donde está ausente el grupo protector y P1 es hidrógeno, se puede hacer reaccionar con un reactivo organometálico alílico adecuado, tal como un reactivo de alil boro (véase *Chem. Commun.*, 2005, 5551-5553). La protección del nitrógeno con un grupo protector adecuado P1 como ter-butiloxicarbonilo (Boc) o (Cbz) produce un compuesto (XXVI).

El compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX):

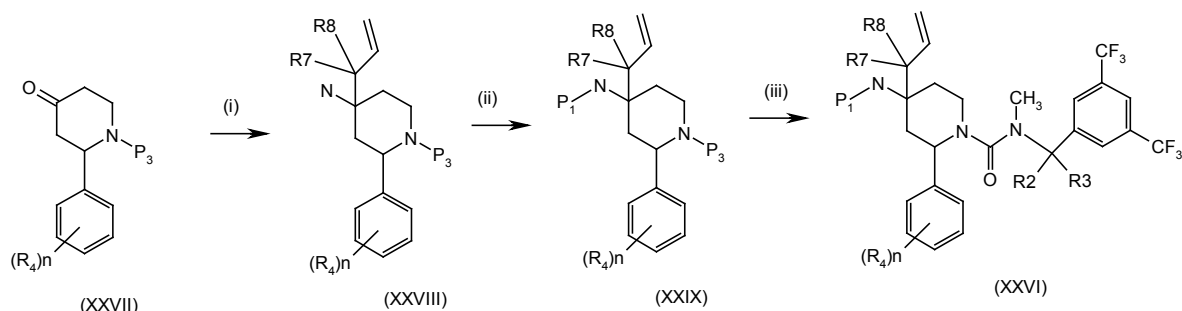


20 con una amina adecuada, tal como (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida o (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida, en un disolvente adecuado como THF, en presencia de etóxido de titanio (IV) (véase *Synlett*, (16), 2565-2568; 2006). Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen sin limitación cualquier otra sulfonamida, tal como por ejemplo *p*-tolilsulfonamida, amoníaco, bencilamina, glicina.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXVI) se puede preparar de acuerdo con el esquema 8, en donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define en la fórmula (I) y P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado.

25

## Esquema 8



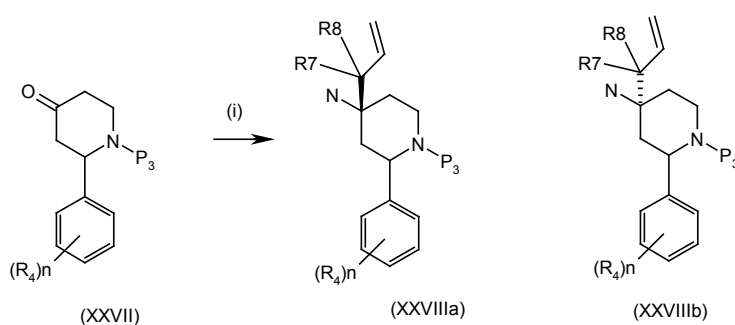
El paso (i) normalmente comprende la formación *in situ* de un intermediario imina formado por tratamiento de un compuesto de fórmula (XXVII) protegido con un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como tert-butiloxicarbonilo (Boc), con amoníaco en un disolvente adecuado como MeOH, seguido por la adición de un reactivo organometálico alílico adecuado, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-propen-1-il)-1,3,2-dioxaborolano, para obtener los compuestos (XXVIII) en donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno.

El paso (ii) normalmente comprende la protección de un compuesto de fórmula (XXVIII) con un grupo protector de nitrógeno adecuado P<sub>1</sub>. Por ejemplo, cuando P<sub>1</sub> representa benciloxicarbonilo (Cbz), normalmente dicha reacción de protección comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXVIII con dicarbonato de dibencilo, en un disolvente adecuado como DCM, a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 °C.

El paso (iii) normalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX) con una amina adecuada, tal como {[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}metilamina o {(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil}metilamina, en presencia de trifosgeno y de una base adecuada como trietilamina, en un disolvente adecuado como acetato de etilo, a una temperatura adecuada, por ejemplo la temperatura de reflujo. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (XXIX) es un solo enantiómero y la amina es un racemato tal como {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilamina, esta reacción comprende la formación de una mezcla de diastereómeros de la cual se puede separar el diastereómero individual mediante los métodos convencionales, tales como cromatografía o cristalización.

La reacción de alilación descrita en el paso (i) produce una mezcla de diastereómeros de la cual se puede separar el diastereómero individual mediante los métodos convencionales, tales como cromatografía o cristalización; véase el esquema 9.

## Esquema 9



La preparación de los compuestos (XIX) se describe en la publicación de PCT WO0232867, publicada el 25 de abril de 2002.

La preparación de los compuestos (XXVI) se describe en la publicación de PCT WO 2007107818, publicada el 27 de septiembre de 2007.

La preparación de los compuestos (XXVII) se describe en la publicación de PCT WO 2008090117, publicada el 31 de julio de 2008.

Cuando se requiere un enantiómero específico de la fórmula general (I), este se puede obtener, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando los métodos convencionales.

De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener de

la mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando un procedimiento de HPLC quiral.

Alternativamente, los enantiómeros de un compuesto de fórmula general (I) se pueden sintetizar de los intermediarios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procedimientos generales descritos en la presente.

- 5 Cuando se desea aislar un compuesto de fórmula (I) como una sal, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable, ésta se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en forma de la base libre con una cantidad apropiada de un ácido adecuado y en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo etanol o metanol), un éster (por ejemplo acetato de etilo), o un éter (por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano).

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar de otras sales, incluso otras sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I), usando los métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar fácilmente en asociación con moléculas disolventes por cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para producir los solvatos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad por las taquicininas, incluso la sustancia P y otras neurocininas, y son antagonistas específicos de las mismas.

- 15 Las taquicininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia carboxi-terminal común (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>). Están involucradas activamente en la fisiología de formas de vida tanto inferiores como avanzadas. En las formas de vida mamíferas, las principales taquicininas son la sustancia P (SP), neurocinina A (NKA) y neurocinina B (NKB), que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Las taquicininas de mamífero pueden contribuir a la patofisiología de varias enfermedades humanas.

- 20 Se han identificado tres tipos de receptores de taquicina, particularmente NK1 (preferente de SP), NK2 (preferente de NKA) y NK3 (preferente de NKB), que están distribuidos ampliamente por todo el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico.

Particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas del receptor NK1.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas.

- 25 Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones usadas en la presente están clasificados en el "Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales", 4<sup>a</sup> edición, publicada por la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV), o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10<sup>a</sup> edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en la presente se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades mencionadas mas abajo se refieren al  
30 código de clasificación DSM-IV.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en el tratamiento de los siguientes trastornos:

- 35 Depresión y trastornos del humor que incluyen episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno  
40 ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del humor que incluyen trastorno del humor debido a una condición médica general (293.83), que incluye los subtipos con rasgos depresivos, con episodio de tipo depresivo mayor, con rasgos maniacos y con rasgos mixtos), trastorno del humor inducido por sustancias (que incluye los subtipos con rasgos depresivos, con rasgos maniacos y con rasgos mixtos), y trastorno del humor no especificado de otra manera (296.90).

- 45 Trastornos de ansiedad que incluyen ataque de pánico; trastorno de pánico que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historia de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos: del tipo de animal, del tipo de entorno natural, del tipo de sangre-inyección-lesión, del tipo situacional y de otro tipo), fobia social (trastorno de ansiedad social 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a una condición medica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos de ajuste con ansiedad (309.24), y trastorno de ansiedad no especificado de otra  
50 manera (300.00).

Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen trastornos del uso de sustancias, tales como dependencia de sustancias, deseo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno sicótico inducido por sustancias,

trastorno del humor inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (reversiones); trastornos relacionados con el alcohol, tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación de alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio de abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno sicótico inducido por alcohol, trastorno del humor inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra manera (291.9); trastornos relacionados con amfetamina (o similares de amfetamina), tales como dependencia de amfetamina (304.40), abuso de amfetamina (305.70), intoxicación por amfetamina (292.89), abstinencia de amfetamina (292.0), delirio por intoxicación con amfetamina, trastorno sicótico inducido por amfetamina, trastorno del humor inducido por amfetamina, trastorno de ansiedad inducido por amfetamina, disfunción sexual inducida por amfetamina, trastorno del sueño inducido por amfetamina y trastorno relacionado con la amfetamina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cafeína, tales como intoxicación con cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína, y trastorno relacionado con la cafeína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como dependencia de marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno sicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana, y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación con cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno sicótico inducido por cocaína, trastorno del humor inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína, y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógeno, tales como dependencia de alucinógeno (304.50), abuso de alucinógeno (305.30), intoxicación con alucinógeno (292.89), trastorno de la percepción persistente por alucinógeno (reversiones) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógeno, trastorno sicótico inducido por alucinógeno, trastorno del humor inducido por alucinógeno, trastorno de ansiedad inducido por alucinógeno, y trastorno relacionado con alucinógeno no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhalantes, tales como dependencia de inhalante (304.60), abuso de inhalante (305.90), intoxicación con inhalante (292.89), delirio por intoxicación con inhalante, demencia persistente inducida por inhalante, trastorno sicótico inducido por inhalante, trastorno del humor inducido por inhalante, trastorno de ansiedad inducido por inhalante, y trastorno relacionado con inhalante no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina, tales como dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como dependencia de opioide (304.00), abuso de opioide (305.50), intoxicación con opioide (292.89), abstinencia de opioide (292.0), delirio por intoxicación con opioide, trastorno sicótico inducido por opioide, trastorno del humor inducido por opioide, disfunción sexual inducida por opioide, trastorno del sueño inducido por opioide, y trastorno relacionado con opioide no especificado de otra manera (292.2); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares de fenciclidina), tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno sicótico inducido por fenciclidina, trastorno del humor inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina, y trastorno relacionado con la fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno sicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del humor inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con polisustancias, tales como dependencia de polisustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidas), tales como esteroides anabólicos, nitratos inhalables y óxido nitroso.

Trastornos del sueño que incluyen trastornos primarios del sueño, tales como disomnias como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño de ritmo circadiano (307.45), y disomnia no especificada de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de pesadillas (307.48), trastorno de terror al sueño (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y parasomnia no especificada de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otros trastornos mentales, tales como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a una condición médica general, en particular perturbaciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de pierna inquieta, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de insomnio, hipersomnia, parasomnia y del tipo mixto; apnea de sueño y síndrome de los husos horarios.

Trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1), que incluye los subtipos restrictivo y de

atracción/purga; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de purga y sin purga; obesidad; trastorno del comedor compulsivo; trastorno por atracción; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307.50).

5 Trastornos de espectro de autismo que incluyen trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo de la niñez (299.10), y trastorno penetrante no especificado de otra manera (299.80, incluso autismo atípico).

10 Trastorno de déficit de atención/hiperactividad, que incluye los subtipos de déficit de la atención/trastorno de hiperactividad del tipo combinado (314.01), trastorno de déficit de atención/hiperactividad del tipo predominantemente desatento (314.00), trastorno de déficit de atención/hiperactividad del tipo hiperactivo-impulso (314.01), y trastorno de déficit de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos de conducta destructiva, tales como trastorno de conducta que incluye los subtipos de inicio en la niñez (321.81), de inicio en la adolescencia (312.82), y de inicio no especificado (312.89), trastorno de retardador oposicional (313.81), y trastorno de conducta destructiva no especificado de otra manera; y trastornos de tics, tales como el trastorno de Tourett (307.23).

15 Trastornos de la personalidad que incluyen los subtipos de trastorno de personalidad paranoide (301.0), trastorno de personalidad esquizoide (301.20), trastorno de personalidad esquizotípica (301.22), trastorno de personalidad antisocial (301.7), trastorno de personalidad límite (301.83), trastorno de personalidad histriónica (301.50), trastorno de personalidad narcisista (301.81), trastorno de personalidad evasiva (301.82), trastorno de personalidad dependiente (301.6), trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva (301.4), y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera (301.9).

20 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para las disfunciones sexuales que incluyen trastornos del deseo sexual tales como trastorno de deseo sexual hipactivo (302.71), y trastorno de aversión sexual (302.79); trastornos de excitación sexual tales como trastorno de excitación sexual femenina (302.72) y disfunción eréctil masculina (302.72); trastornos orgásmicos tales como trastorno orgásmico femenino (302.73); trastorno orgásmico masculino (302.74), y eyaculación precoz (302.75); trastorno de dolor sexual tal como dispareunia (302.76), y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestismo (302.3), voyerismo (302.82) y parafilia no especificada de otra manera (302.9); trastornos de identidad de género tales como el trastorno de identidad de género en los niños (302.6) y el trastorno de identidad de género en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).

30 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino y daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis, vejiga hiperactiva e incontinencia por urgencia; e inflamación ocular y dental.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel, tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas, tales como rinitis.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la emesis, esto es, la náusea y el vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipatoria. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la emesis como quiera que sea inducida. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, metotrexate y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros como cisplatino, dacarbazina, procarbazona e hidroxurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; terapia de radiación, por ejemplo irradiación del tórax o abdomen, por ejemplo en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas, tales como las toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares tales como mareo, vértigo, vahído y enfermedad de Meniere; enfermedad postoperatoria; obstrucción gastrointestinal; reducción de la motilidad gastrointestinal; infarto visceral, por ejemplo del miocardio o peritonitis; migraña; aumento de la presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (por ejemplo, mal de la altura); analgésicos opioides tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tal como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva, indigestión ácida, sobreindulgencia de alimentos o bebidas, estómago ácido, agruras, pirosis/regurgitación, acidez gástrica, por ejemplo acidez episódica, acidez nocturna y acidez inducida por comida, dispepsia y dispepsia funcional.

55 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tal como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva, indigestión ácida, sobreindulgencia de alimentos o bebidas, estómago ácido, agruras, pirosis/regurgitación, acidez gástrica, por ejemplo acidez episódica, acidez nocturna y acidez inducida por comida, dispepsia y dispepsia funcional (por ejemplo dispepsia similar a úlcera, dispepsia similar a dismotilidad y

dispepsia no específica), constipación crónica; trastornos de la piel tales como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral posterior a hemorragia subaracnoide; enfermedades fibrosantes y de la colágena tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con un incremento o supresión inmune, tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "dolor" incluye: dolor inflamatorio crónico (por ejemplo dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y dolor del cuello; luxaciones y torceduras; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con cefalea de racimo y cefalea crónica diaria; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio; cefalea, dolor dental; dismenorrea; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dolor regional complejo (CRPS de los tipos I y II); síndromes de dolor neuropático (que incluyen neuropatía diabética; dolor neuropático inducido por quimioterapia; ciática; dolor de la parte baja de la espalda no específico; dolor de esclerosis múltiple; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino); y dolor originado por trauma físico, amputación, cáncer, toxinas, o condiciones inflamatorias crónicas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la caquexia, incluso caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o malignidad y caquexia secundaria al SIDA, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca e insuficiencia pulmonar.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes que padecen el síndrome de anorexia-caquexia, que es una condición debilitante que caracteriza la jornada clínica de los pacientes que padecen enfermedades crónicas que incluyen cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, falla cardíaca crónica e insuficiencia renal de etapa terminal.

Todas las formas y subformas de los trastornos mencionados en la presente descripción se contemplan como parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos del sueño.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en terapia.

De esta manera, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de los trastornos antes mencionados.

Además, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

Además, la invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de condiciones mediadas por taquicinas en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la invención proporciona compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de condiciones para las cuales resulta útil el antagonismo del receptor NK1 en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la invención proporciona compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de los trastornos antes mencionados en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por las

taquicininas.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones para las cuales resulta útil el antagonismo del receptor NK1.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos antes mencionados.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

- 10 Para usarse en la terapia, los compuestos de fórmula (I) comúnmente se formulan en una composición farmacéutica normal. Tales composiciones se pueden preparar usando los procedimientos normales.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de los trastornos antes mencionados, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir los trastornos psicóticos: i) antipsicóticos; ii) fármacos para efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo anticolinérgicos (tales como benzotropina, biperiden, prociclidina y trihexifenidilo), antihistamínicos (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina); iii) antidepresivos; iv) ansiolíticos; y v) mejoradores cognitivos, por ejemplo inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina).

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos del humor.

- 25 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un analgésico opioide para tratar y prevenir el dolor.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizadores del humor; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir los trastornos de la ansiedad: i) ansiolíticos; y ii) antidepresivos.

- 30 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para mejorar los trastornos de la abstinencia de nicotina y para reducir el deseo de la nicotina: i) terapia de reemplazo de nicotina, por ejemplo una forma farmacéutica sublingual de nicotina y beta-ciclodextrina y parches de nicotina; y ii) bupropión.

- 35 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para mejorar los trastornos de la abstinencia del alcohol y para reducir el deseo del alcohol: i) antagonistas del receptor de NMDA, por ejemplo acamprosato; ii) agonistas del receptor de GABA, por ejemplo tetrabamato; y iii) antagonistas del receptor opioide, por ejemplo naltrexona.

- 40 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para mejorar los trastornos de la abstinencia de los opiatos y para reducir el deseo del opiato: i) agonista del receptor opioide mu /antagonista del receptor opioide kappa, por ejemplo buprenorfina; ii) antagonistas del receptor opioide, por ejemplo naltrexona; y iii) antihipertensivos vasodilatadores, por ejemplo lofexidina.

- 45 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir los trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplon e indiplon; iii) barbitúricos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; v) otros sedantes hipnóticos, por ejemplo hidrato de cloral y clometiazol.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia: i) estimuladores del apetito por ejemplo ciproheptadina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) zinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo piridoxina y progesteronas.

- 50 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii) antagonistas del receptor opioide; iii) antieméticos, por ejemplo ondansetron; iv) antagonistas del receptor de testosterona, por ejemplo flutamida; v) estabilizadores del humor; vi) zinc, y vii) agentes premenstruales.



Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) agentes estimulantes, por ejemplo metilfenidato, formas farmacéuticas de anfetamina y pemolina.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la ADHD: i) agentes estimulantes, por ejemplo metilfenidato, formas farmacéuticas de anfetamina y pemolina; y ii) agentes no estimulantes, por ejemplo inhibidores de la reincorporación de norepinefrina (tales como atomoxetina), agonistas del adrenoceptor alfa 2 (tales como clonidina), antidepresivos, modafinil, e inhibidores de la colinesterasa (tales como galantamina y donezepil).

10 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar los trastornos de la personalidad: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizadores del humor; y iv) ansiolíticos.

15 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo vardenafil y sildenafil; ii) agonistas de dopamina /inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo apomorfina y bupropión; iii) antagonistas del adrenoceptor alfa, por ejemplo fentolamina; iv) agonistas de prostaglandina, por ejemplo alprostadil; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo inhibidores de la reincorporación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo reboxetina, y vii) agonistas de 5-HT1A, por ejemplo flibanserina.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina, para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina, y además un agonista de estrógeno tal como estradiol.

Los fármacos antipsicóticos incluyen antipsicóticos típicos (por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).

25 Los fármacos antidepresivos incluyen inhibidores de la reincorporación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); inhibidores dobles de la reincorporación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, duloxetina y milnacipran); inhibidores de la reincorporación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de la monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropión, mianserin, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

30

Los fármacos estabilizadores del humor incluyen litio, valproato de sodio /ácido valproico /divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.

Los ansiolíticos incluyen benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

35 Los analgésicos opioides incluyen alfentanil, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifenem, remifentanil y sufentanil.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con bloqueadores del canal de Na para tratar la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

40 Dentro del contexto con la combinación con los bloqueadores del canal de Na, el término "epilepsia" incluye trastornos convulsivos y síndromes de epilepsia. Se contemplan como parte de la presente invención los diversos tipos de la epilepsia y trastornos convulsivos los siguientes: convulsiones parciales (que reemplaza la epilepsia de lóbulo temporal, epilepsia neocortical y de Rasumssen), convulsiones generalizadas, convulsiones del síndrome de Lennox Gastaut (tónico, atónico, mioclónico, ausencia atípica y tónico-clónico generalizado), síndromes de convulsión de ausencia y epilepsia mioclónica juvenil.

45 La combinación de compuestos de la invención con un bloqueador del canal de Na también puede ser útil en el tratamiento o prevención de trastornos tratables o prevenibles con agentes anticonvulsivantes, tales como epilepsia que incluye epilepsia postraumática, trastornos obsesivos compulsivos (OCD), trastornos del sueño (incluso trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (por ejemplo, el síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad), y disfunción de la articulación temporomandibular.

50 Dentro del contexto de la combinación con los bloqueadores del canal de Na, el término "trastorno psicótico" incluye:

i) Esquizofrenia que incluye los subtipos paranoide (295.30), desorganizado (295.10), catatónico (295.20), del tipo no diferenciado (295.90), y del tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos bipolar y depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos erotomaniaco, de grandiosidad, celotípico, persecutorio, somático, mixto, y del tipo no especificado; trastorno

psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una condición médica general, que incluye los subtipos con ideas delirantes y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con ideas delirantes (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

- 5 Dentro del contexto de la combinación con los bloqueadores del canal de Na, el término “dolor” incluye: dolor inflamatorio crónico (por ejemplo dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y dolor del cuello; luxaciones y torceduras; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con cefalea de racimo y cefalea crónica diaria; dolor asociado con  
10 influenza u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio; cefalea, dolor dental; dismenorrea; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dolor regional complejo (CRPS de los tipos I y II); síndromes de dolor neuropático (que incluyen neuropatía diabética; dolor neuropático inducido por quimioterapia; ciática; dolor de la  
15 parte baja de la espalda no específico; dolor de esclerosis múltiple; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino); y dolor originado por trauma físico, amputación, cáncer, toxinas, o condiciones inflamatorias crónicas.

- Dentro del contexto de la combinación con los bloqueadores del canal de Na, el término “depresión y trastornos del humor” incluye depresión y trastornos del humor que incluyen episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del humor que incluyen trastorno del humor debido a una condición médica general (293.83), que incluye los subtipos con rasgos depresivos, con episodio de tipo depresivo mayor, con rasgos maniacos y con rasgos mixtos), trastorno del humor inducido por sustancias (que incluye los subtipos con rasgos depresivos, con rasgos maniacos y con rasgos mixtos), y trastorno del humor no especificado de otra manera (296.90).

En una realización, la “depresión y trastorno del humor” que se pueden tratar con la administración de una combinación de compuestos de la invención con bloqueadores del canal de Na, son un trastorno bipolar.

- 30 En una realización, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na seleccionado del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida, o una sal o solvato farmacéuticamente  
40 aceptable de la misma.

- En una realización adicional, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na seleccionado del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>), oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>), fenitoína, carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>), lidocaína (ALGRX-3268), safinamida (NW-1015), ralfinamida (NW-1029), lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida), y rufinamida (RUF-331).

En una realización adicional, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na seleccionado del conjunto que consiste en:

3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina;

R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina;

- 50 (2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 55 En una realización adicional, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na que es la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La 3,5-

diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la patente concedida EP0021121B y en la patente de EE. UU. US 4,602,017. La 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante cualquier método descrito en EP0021121B y US 4,602,017.

5 En otra realización, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na que es la R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación de PCT No. WO 97/9317, publicada el 13 de marzo de 1997. La R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante cualquier método descrito en WO 97/9317.

10 En una realización adicional, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na que es la (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación de PCT No. WO2007/042239. La (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante cualquier método descrito en WO2007/042239.

15 En una realización adicional, la combinación antes definida comprende un bloqueador del canal de Na que es la (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación de PCT No. WO2007/042240. La (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante cualquier método descrito en WO2007/042240.

25 En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)-propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro-[4.5]decano-2,8-dicarboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

De esta manera, en un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

40 Para su uso, las combinaciones antes mencionadas se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas; por lo tanto, las formas farmacéuticas que comprenden una combinación como la que se define arriba junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formas farmacéuticas separadas o combinadas.

45 Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis de dicho compuesto cuando se usa solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la materia.

De esta manera, en una realización se proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na, en donde por lo menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica.

50 Una dosis subterapéutica significa una dosis de fármaco menor de la que se requiere para producir un efecto clínico benéfico significativo en el paciente cuando se administra solo.

En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na, a una dosis subterapéutica, que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y un compuesto de la invención.

- 5 En otra realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y un compuesto de la invención a una dosis subterapéutica.

- En una realización adicional, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; dicho compuesto de fórmula (I) y dicho compuesto bloqueador del canal de Na siendo administrados ambos a dosis subterapéuticas.

- En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na, a una dosis subterapéutica, que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]-decano-2,8-dicarboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

- En otra realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]-decano-2,8-dicarboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a una dosis subterapéutica.

- 55 En una realización adicional, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador del canal de Na comprende un bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx<sup>TM</sup>, Prodilantin<sup>TM</sup>, Pro-Epanutin<sup>TM</sup> o Cereneu<sup>TM</sup>); oxcarbazepina (Trileptal<sup>TM</sup>, Oxrate<sup>TM</sup> o Wockhardt<sup>TM</sup>); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro<sup>TM</sup>); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma;

misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; dicha (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida y dicho bloqueador del canal de Na siendo administrados ambos a dosis subterapéuticas.

De esta manera, la invención también proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na para usarse en terapia.

- 10 De esta manera, la invención también proporciona una combinación de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un compuesto bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; para usarse como sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

En una realización, la invención proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na, para usarse como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

- 25 En una realización, la invención proporciona una combinación de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un compuesto bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; para usarse como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

- 35 Además, la invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na.

- 40 Además, la invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor en los mamíferos, incluso humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un compuesto bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 50 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una combinación de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un compuesto bloqueador del canal de Na que se selecciona del conjunto que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometil-pirimidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-7-

metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, depresión y trastornos del humor, trastornos psicóticos o dolor.

5 Para usarse en la terapia comúnmente las combinaciones de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na se formulan en composiciones farmacéuticas normales. Tales composiciones se pueden preparar usando los procedimientos normales.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador del canal de Na, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezclado, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, comúnmente se adapta para su administración oral, parenteral o rectal, y por lo tanto puede estar en forma de tabletas, cápsulas, preparados orales líquidos, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles, o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones de administración oral.

15 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes de compresión, desintegradores y agentes de mojado. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

20 Los preparados líquidos orales pueden estar por ejemplo en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservadores, y si se desea agentes saborizantes o colorantes convencionales.

25 Para administración parenteral se preparan formas de dosis unitarias fluidas que utilizan un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y se puede esterilizar por filtración antes de vaciar la solución en un frasco o ampollita adecuada y sellar. Convenientemente, en el vehículo se disuelven adyuvantes tales como anestésicos locales, conservadores y agentes amortiguadores. Para mejorar la estabilidad de la composición, ésta se puede congelar después de vaciarla en el frasco, y el agua se elimina al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Convenientemente se incluye en la composición un agente tensoactivo o agente de mojado para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

35 Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

Las composiciones pueden contener de 0.1% a 99% en peso, de preferencia de 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos antes mencionados varía de la forma usual según la seriedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0.05 mg a 1000 mg, más convenientemente de 1.0 mg a 200 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses.

#### Parte experimental

Los siguientes intermediarios y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

45 En los siguientes procedimientos, después de cada material inicial normalmente se hace referencia a una descripción. Esta se proporciona únicamente para ayudar al químico experto. El material inicial no necesariamente se preparó a partir del lote al que se hace referencia.

Los rendimientos se calcularon suponiendo que los productos son 100% puros, si no se indica de otra manera.

50 Los compuestos se nombran usando el software de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400, 500 o 600 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 MHz y 400 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm ( $\delta$ ) usando la línea de disolvente residual como estándar interno. Los patrones de división son designados como s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, amplio. Los espectros de RMN se registraron a una

temperatura de 25 °C a 90 °C. Cuando se detectó más de un conformómero o isómero, se reportaron los desplazamientos químicos del más abundante.

5 Se tomaron trazos cromatográficos de corriente total de iones (TIC) y DAD UV junto con MS y espectros UV asociados con los picos, en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado con un espectrómetro de masa Waters Micromass ZQ™, operando en modo de ionización de electroaspersión positivo o negativo [LC/MS - ES (+ o -): análisis realizados usando una columna C18 Acquity™ UPLC BEH (50 x 2.1 mm, 1.7 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: A - agua + 0.1% de HCO<sub>2</sub>H / B - CH<sub>3</sub>CN + 0.06% de HCO<sub>2</sub>H. Gradiente: t = 0 min 3% B, t = 0.05 min 6% B, t = 0.57 min 70% B, t = 1.06 min 99% B durante 0.389 min, t = 1.45 min 3% B, tiempo de detención 1.5 min. T de la columna = 40 °C. Velocidad de flujo = 1.0 ml/min. Escala de masa: ES (+): 100-1000 amu. ES (-): 100-800 amu. Escala de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología es indicado por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

15 El análisis de HPLC indicado por R<sub>t</sub> (HPLC): x min, se hizo en un instrumento Agilent serie 1100 usando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50x2.0 mm) (fase móvil: 100% [agua + 0.05% de TFA] a 95% [acetoneitrilo + 0.05% de TFA] en 8 min, flujo = 1 ml/min; longitud de onda de detección 220 nm. El uso de esta metodología es indicado por "HPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

20 Se corrieron espectros de masa (MS) de infusión directa en un espectrómetro de masa MSD 1100 de Agilent, operando en modo de ionización ES (+) y ES (-) [ES (+): Escala de masa: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: agua + 0.1% de HCO<sub>2</sub>H / CH<sub>3</sub>CN 50/50. ES (-): Escala de masa: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: agua + 0.05% de NH<sub>4</sub>OH / CH<sub>3</sub>CN 50/50] (el uso de esta metodología es indicado por "MS" en la caracterización analítica de los compuestos descritos), o en un espectrómetro de masa Agilent LC/MSD 1100 acoplado con un instrumento de HPLC Agilent serie 1100, operando en modo de ionización de electroaspersión positivo o negativo y en condiciones de gradiente ácidas y básicas [Gradiente ácido LC/MS - ES (+ o -): análisis realizados en una columna Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4.6 mm, 3 μm). Fase móvil: A - agua + 0.1% de HCO<sub>2</sub>H / B - CH<sub>3</sub>CN. Gradiente (método normal): t=0 min 0% (B), de 0% (B) a 95% (B) en 5 min durante 1.5 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0.1 min, tiempo de detención 8.5 min. T de columna = temperatura ambiente. Velocidad de flujo = 1 ml/min. Gradiente (método rápido): t=0 min 0% (B), de 0% (B) a 95% (B) en 3 min durante 1 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0.1 min, tiempo de detención 4.5 min. T de columna = temperatura ambiente. Velocidad de flujo = 2 ml/min. Gradiente básico LC/MS - ES (+ o -): análisis realizados en una columna C18 MS XTerra (30 x 4.6 mm, 2.5 μm). Fase móvil: A - NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> aq 5 mM + amoniaco (pH 10) / B - CH<sub>3</sub>CN. Gradiente: t = 0 min 0% (B), de 0% (B) a 50% (B) en 0.4 min, de 50% (B) a 95% (B) en 3.6 min durante 1 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0.1 min, tiempo de detención 5.8 min. T columna = temperatura ambiente. Velocidad de flujo = 1.5 ml/min]. Escala de masa de ES (+ o -): 100-1000 amu. Escala de detección UV: 220-350 nm (el uso de esta metodología es indicado por "condiciones de gradiente ácidas o básicas de LC/MS" en la caracterización analítica de los compuestos descritos).

Para reacciones que incluyen irradiación con microondas, se usó un Personal Chemistry Emrys™ Optimizer.

35 La cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice se hizo sobre gel de sílice malla 230-400 (provisto por Merck AG Darmstadt, Alemania), o sobre cartuchos preempacados Mega Be-Si de Varian, o sobre cartuchos de sílice preempacados Biotage, o sobre cartuchos de sílice preempacados RediSep.

Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico, provistos por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es metanol, seguido por una solución de amoniaco 2N en metanol.

40 En algunas preparaciones se hizo una purificación usando cromatografía de vaporización instantánea manual de Biotage (Flash+), o cromatografía de vaporización instantánea automática en un sistema SPX (Biotage) usando cartuchos de sílice de Biotage, o cromatografía de vaporización instantánea automática en Companion CombiFlash (ISCO) usando cartuchos de sílice RediSep.

Los cartuchos SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice provistas por Varian.

45 El diastereómero 1 o el diastereómero 2 significan un compuesto de la invención o un intermediario del mismo como un solo diastereómero cuya configuración absoluta en un estereocentro no fue determinada, y este estereocentro se marca como "U".

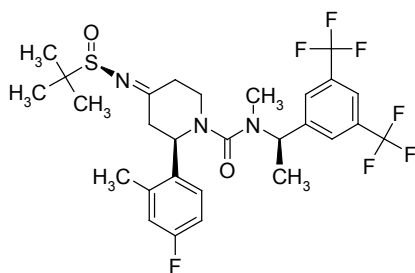
A continuación se listan las abreviaturas utilizadas:

BOC-Anhídrido	Dicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo
Cy	Ciclohexano
THF	Tetrahidrofurano
EtOAc	Acetato de etilo
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo

DCM	Diclorometano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
Et2O	Éter dietílico
HCl	Ácido clorhídrico
H2	Hidrógeno
LiCl	Cloruro de litio
LiOH·H2O	Hidróxido de litio monohidratado
LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amida de litio
mCPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
Na2SO4	Sulfato de sodio
Na2S2O3	Tiosulfato de sodio
NaHCO3	Bicarbonato de sodio
Na2HPO4	Fosfato dibásico de sodio
NH4Cl	Cloruro de amonio
Si	Sílice
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

## Intermedio 1

(2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)-sulfinil]imino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-1-piperidin-carboxamida



5

A una solución de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidin-carboxamida (véase el documento WO0232867) (4 g, 7.93 mmol) y etóxido de titanio (IV) (8 ml) en THF (10 ml), se añadió a 25°C, bajo nitrógeno, (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (1.15 g, 9.52 mmol, Aldrich), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Se agitó a esta temperatura por 3 horas, entonces se diluyó con DCM y se le añadió salmuera (2 ml). Se formó un precipitado blanco el cual se filtró. La solución resultante se secó (Na2SO4) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó en un carucho de sílice (25 g) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (2.2 g, 3.62 mmol, 45% de rendimiento) como una goma amarilla. Otra purificación de las fracciones del producto crudo que contenían el compuesto deseado por cromatografía de vaporización instantánea en Companion CombiFlash (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), dio más compuesto del título (848 mg, 1.40 mmol, 17.6% de rendimiento).

10

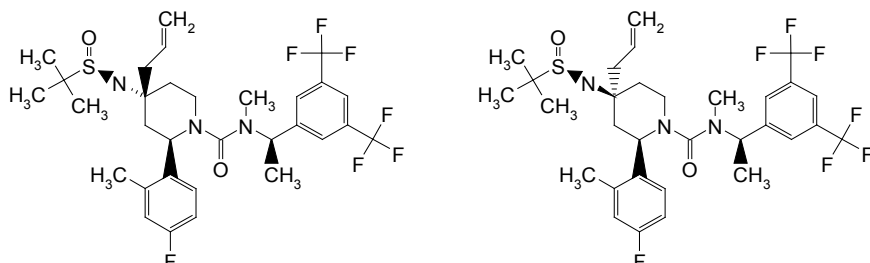
15

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.68 - 8.07 (m, 3 H) 6.70 - 7.43 (m, 3 H) 4.80 - 5.35 (m, 2 H) 3.10 - 3.79 (m, 2 H) 2.42 - 2.95 (m, 7 H) 2.19 - 2.30 (m, 3 H) 1.46 - 1.62 (m, 3 H) 1.01 - 1.22 (m, 9 H); mezcla de isómeros E+Z.



## Intermediarios 2 y 3

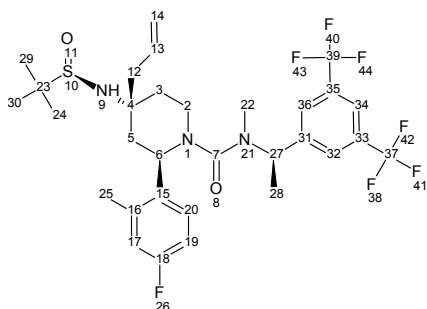
5 (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida(2) y (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida (3)



10 A una suspensión de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-1-piperidincarboxamida (intermediario 1, 50 mg, 0.082 mmol) y polvo de zinc (16.14 mg, 0.247 mmol, Aldrich) en THF (1.5 ml), se le añadió a 25°C bromuro de alilo (0.021 ml, 0.247 mmol, Aldrich), y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 16 horas. Se añadieron salmuera y EtOAc, y la mezcla resultante se filtró sobre Celite® y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X), y la fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc; cartucho de Si 25M), para dar dos productos diferentes:

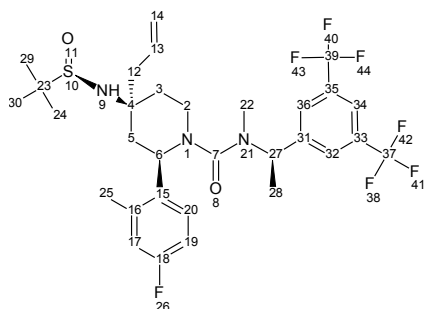
15 Primer eluido: (intermediario 2) (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida (17.3 mg, 0.026 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 1 H) 6.88 (dd, 1 H) 6.73 (t, 1 H) 5.84 - 6.01 (m, 1 H) 5.27 - 5.39 (m, 1 H) 4.98 - 5.09 (m, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 4.48 (d, 1 H) 3.16 (d, 1 H) 3.03 (t, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.00 (d, 1 H) 1.85 (t, 1 H) 1.77 (d, 1 H) 1.45 (d, 3 H) 1.34 - 1.59 (m, 1 H) 1.14 - 1.24 (m, 9 H) 27(R), 10(R), 6(R), C(15) NH(9) *trans*: la estereoquímica relativa *trans* se confirmó por correlación dipolar entre CH(6)<sub>ax</sub> a CH<sub>2</sub>(2)<sub>ax</sub> y NH(9); la numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



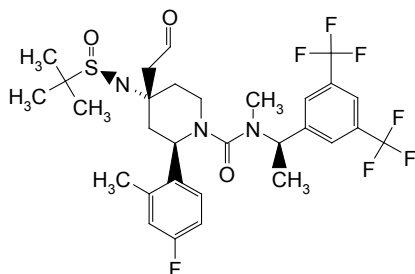
25 Segundo eluido: (intermediario 3) (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida (11.2 mg, 0.017 mmol, 21% de rendimiento) como un aceite incoloro.

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 6.77 (t, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 5.25 - 5.33 (m, 1 H) 5.09 - 5.24 (m, 2 H) 4.90 (s, 1 H) 4.34 - 4.42 (m, 1 H) 3.26 - 3.39 (m, 1 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.59 (d, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.00 (t, 1 H) 1.77 (d, 1 H) 1.70 (d, 2 H) 1.48 (d, 3 H) 1.09 (s, 9 H) 27(R), 10(R), 6(R), C(15) NH(9) *cis*: la estereoquímica relativa *cis* se confirmó por correlación dipolar entre CH(6)<sub>ax</sub> a CH<sub>2</sub>(2)<sub>ax</sub> y CH<sub>2</sub>(12); la numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



## Intermedio 4

(2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-(((1,1-dimetiletil)sulfinil)amino)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1-piperidincarboxamida



5

El material de partida usado en este paso se preparó usando el mismo procedimiento descrito anteriormente, y se usó en dos reacciones en paralelo que se combinaron para la purificación final. Una solución de (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-(((1,1-dimetiletil)sulfinil)amino)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidin-carboxamida (intermediario 2, 500 mg, 0.77 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió sulfuro de dimetilo (10 ml, 135 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó por 16 horas para extinguir el ozonuro residual.

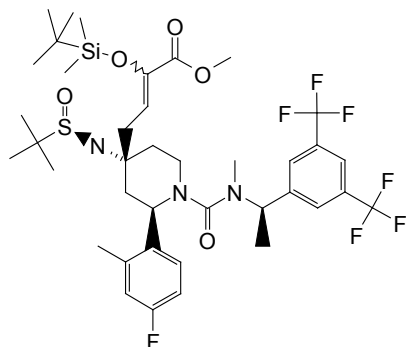
Al mismo tiempo, la misma reacción se llevó a cabo en la segunda parte de material. Una solución de (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-(((1,1-dimetiletil)sulfinil)amino)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida (intermediario 2, 480 mg, 0.739 mmol) en DCM (48 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió sulfuro de dimetilo (10 ml, 135 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó por 16 horas para extinguir el ozonuro residual.

Las dos mezclas de reacción se combinaron, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc; cartucho de Si 40M), para dar el compuesto del título (587 mg, 0.90 mmol, 60% de rendimiento) como un aceite amarillo (el rendimiento se calculó considerando la suma de las dos cantidades de material de partida usado).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.68 - 9.83 (s, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 1 H) 7.55 - 7.75 (m, 2 H) 7.09 - 7.23 (m, 1 H) 6.83 - 6.95 (m, 1 H) 6.65 - 6.80 (m, 1 H) 5.26 - 5.43 (m, 1 H) 5.17 - 5.26 (m, 1 H) 4.45 - 4.55 (m, 1 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 2.96 - 3.10 (m, 1 H) 2.56 - 2.81 (m, 5 H) 2.27 - 2.41 (m, 3 H) 2.14 - 2.25 (m, 1 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 1 H) 1.47 (d, 3 H) 1.12 - 1.29 (m, 9 H). UPLC: Rt 0.92 minutos, m/z 652  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Intermedio 5

4-((2R,4R)-1-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-4-(((1,1-dimetiletil)sulfinil)amino)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-2-butenato de metilo

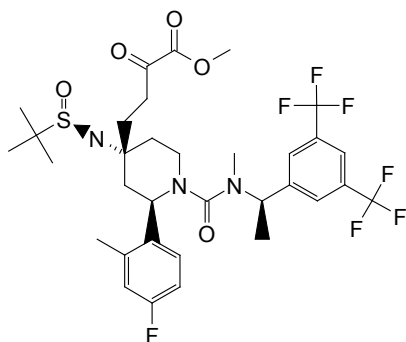


5 Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0.185 ml, 1.24 mmol, Aldrich) a una suspensión de cloruro de litio (55.6 mg, 1.31 mmol, Aldrich) y [bis(metiloxi)fosforil]([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666) (409 mg, 1.31 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml), y la mezcla se mantuvo a 0°C por 1 hora. Una solución de (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1-piperidincarboxamida (intermediario 4, 585 mg, 0.898 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó por 7 horas mientras se dejó que la temperatura aumentara hasta 25°C. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc a la mezcla de reacción, y las dos fases se separaron. La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (542 mg, 0.65 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.89 - 8.07 (m, 1 H) 7.56 - 7.76 (m, 2 H) 7.03 - 7.19 (m, 1 H) 6.82 - 6.96 (m, 1 H) 6.57 - 6.80 (m, 1 H) 5.59 - 5.80 (m, 1 H) 5.23 - 5.40 (m, 1 H) 4.98 - 5.18 (m, 1 H) 4.38 - 4.59 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 2.98 - 3.11 (m, 1 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 2.28 - 2.41 (m, 3 H) 1.94 - 2.12 (m, 1 H) 1.72 - 1.94 (m, 2 H) 1.54 - 1.73 (m, 1 H) 1.40 - 1.54 (m, 3 H) 1.11 - 1.29 (m, 9 H) 0.80 - 0.94 (m, 9 H) 0.03 - 0.13 (m, 6 H). UPLC: Rt 1.19 minutos, m/z=838 [M+H]<sup>+</sup> y 860 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Intermedio 6

20 4-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metilo



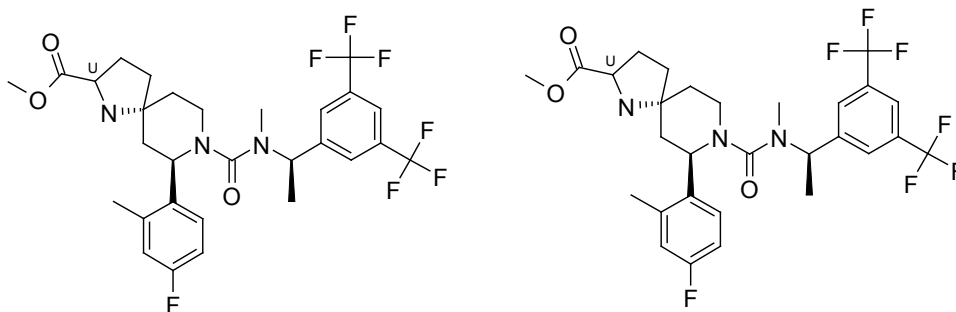
25 A una solución de 4-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]-2-butenoato de metilo (intermediario 5, 100 mg, 0.119 mmol) y ácido acético (0.014 ml, 0.239 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió fluoruro de cesio (58.0 mg, 0.382 mmol, Aldrich), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 5 horas. Se añadió muy cuidadosamente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (64.4 mg, 0.089 mmol, 75% de rendimiento) como una espuma blanca.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.97 (s, 1 H) 7.58 - 7.72 (m, 2 H) 7.08 - 7.22 (m, 1 H) 6.88 (d, 1 H) 6.70 (t, 1 H) 5.25 - 5.38 (m, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 4.35 - 4.50 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.86 - 3.22 (m, 4 H) 2.65 (s, 3 H) 1.44 (d, 3 H) 1.32 - 2.12 (m, 6 H) 1.19 (s, 9 H). La muestra consiste en dos especies, proporción ~70:30 (véanse las señales de OMe a 3.71 ppm, 3.66 ppm). UPLC: 2 picos, Rt 0.87 y 0.93 minutos, con la masa esperada m/z=724

[M+H]<sup>+</sup>.

Intermediarios 7 y 8

- 5 (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (7) (diasterómero 1) y (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (8) (diasterómero 2)



- 10 A una solución de 4-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metilo (intermediario 6, 62 mg, 0.086 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (4 ml, 51.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 6 horas. Se añadió trietilsilano (1 ml, 6.26 mmol, Aldrich) a la mezcla de reacción, y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposando durante la noche y al día siguiente se vertió muy cuidadosamente en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ser neutralizada, y se le añadió DCM. Las dos fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (3X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar los dos diasterómeros:

15 Primer eluido: (intermediario 7) (diasterómero 1) (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (10.6 mg, 0.017 mmol, 20% de rendimiento) como una goma amarilla.

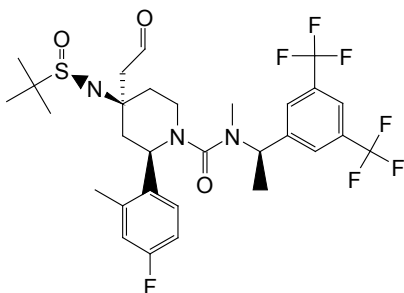
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.90 - 8.09 (m, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 6.67 - 6.95 (m, 2 H) 5.21 - 5.40 (m, 1 H) 4.29 - 4.46 (m, 1 H) 3.75 - 3.94 (m, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 3 H) 3.13 - 3.26 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 1 H) 2.64 - 2.81 (m, 3 H) 2.26 - 2.38 (m, 3 H) 2.00 - 2.16 (m, 1 H) 1.68 - 1.91 (m, 2 H) 1.35 - 1.67 (m, 8 H).

Segundo eluido: (intermediario 8) (diasterómero 2) (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (20.8 mg, 0.034 mmol, 40% de rendimiento) como una goma incolora.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.96 - 8.02 (m, 1 H) 7.65 - 7.73 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 6.69 - 6.80 (m, 1 H) 5.27 - 5.39 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 3 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 3 H) 2.29 - 2.38 (m, 3 H) 1.38 - 2.14 (m, 11 H).

Intermedio 9

- 30 (2R,4S)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1-piperidincarboxamida



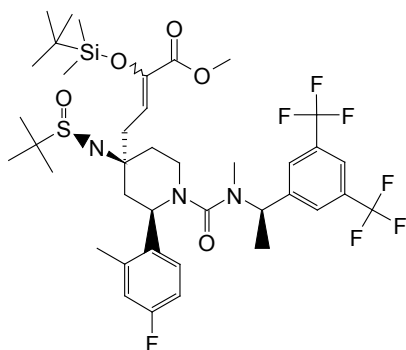
El material de partida usado en este paso se preparó con el mismo procedimiento descrito anteriormente. Una solución de (2R,4S)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-

metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxamida (intermediario 3, 800 mg, 1.23 mmol) en DCM (80 ml) se enfrió hasta -78°C, y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió sulfuro de dimetilo (10 ml, 135 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó por 16 horas para extinguir el ozonuro residual. La humedad se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc; cartucho 40M), para dar el compuesto del título (380 mg, 0.58 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido amarillento.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.70 - 9.82 (m, 1 H) 7.92 - 8.06 (m, 1 H) 7.62 - 7.76 (m, 2 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 1 H) 5.17 - 5.38 (m, 2 H) 4.32 - 4.47 (m, 1 H) 2.59 - 3.48 (m, 7 H) 2.24 - 2.39 (m, 3 H) 1.55 - 2.19 (m, 4 H) 1.41 - 1.53 (m, 3 H) 0.98 - 1.29 (m, 9 H). UPLC: Rt 0.91 minutos, m/z=652 [M+H]<sup>+</sup> y 674 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Intermedio 10

4-[(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]-2-buteniato de metilo

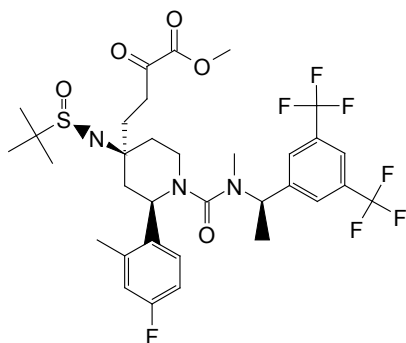


Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0.12 ml, 0.80 mmol, Aldrich) a una suspensión de cloruro de litio (35.9 mg, 0.847 mmol, Aldrich) y [bis(metiloxi)fosforil] [[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666) (265 mg, 0.847 mmol) en acetonitrilo seco (16 ml), y la mezcla se mantuvo a 0°C por 1 hora. Una solución de (2*R*,4*S*)-N-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1-piperidincarboxamida (intermediario 9, 378 mg, 0.58 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se le añadió gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó por 7 horas, mientras se dejó que la temperatura aumentara hasta 25°C. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc a la mezcla de reacción, y las dos fases se separaron. La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (186 mg, 0.22 mmol, 38% de rendimiento) como una espuma blanca.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (m, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 6.92 (d, 1 H) 6.79 (t, 1 H) 5.66 (t, 1 H) 5.26 - 5.35 (m, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.33 (d, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 2.60 - 3.4 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 1.48 (d, 3 H) 1.35 - 2.10 (m, 4 H) 1.05 - 1.13 (m, 9 H) 0.84 - 0.98 (m, 9 H) 0.06 (s, 6 H). La muestra consiste en dos especies, proporción ~3:1, más probablemente los isómeros E y Z (véase las señales de OMe a 3.71 ppm). UPLC: 2 picos cercanos, Rt 0.86 y 0.89 minutos, m/z=838 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 11

4-[(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metilo

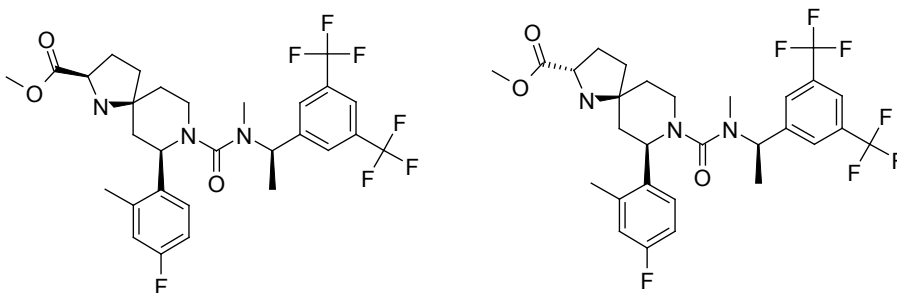


5 A una solución de 4-[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]-2-butenato de metilo (intermediario 10, 184 mg, 0.220 mmol) y ácido acético (0.025 ml, 0.439 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se le  
 10 añadió fluoruro de cesio (107 mg, 0.703 mmol, Aldrich), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 5 horas. Se añadió muy cuidadosamente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice con el sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (108 mg, 0.149 mmol, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.92 - 8.03 (m, 1 H) 7.62 - 7.75 (m, 2 H) 6.68 - 7.30 (m, 3 H) 5.20 - 5.37 (m, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 1 H) 4.30 - 4.46 (m, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 3 H) 2.86 - 3.07 (m, 2 H) 1.58 - 2.77 (m, 14 H) 1.45 - 1.53 (m, 3 H) 1.03 - 1.12 (m, 9 H). Mezcla de dos especies (véase las señales de OMe a 3.77 ppm, 3.70 ppm). UPLC: 2 picos, Rt 0.87 y 0.93 minutos, m/z=724 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Intermediarios 12 (método A) y 13

(2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (12) y (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (13)



20 A una solución de 4-[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-amino]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metilo (intermediario 11, 106 mg, 0.146 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml, 104 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 5.5 horas. Se añadió trietilsilano (1 ml, 6.26 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó por 1 hora, y entonces se dejó reposando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió muy cuidadosamente en solución saturada de  
 25 NaHCO<sub>3</sub>, y se le añadió DCM. Las dos fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (3X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó en un carucho de sílice (2 g) (de 1:0 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar los dos diastéromeros:

Primer eluido: (intermediario 12 método A) (diastéromero 1) (2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (22.8 mg, 0.038  
 30 mmol, 26% de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.92 - 8.10 (m, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 6.88 - 6.95 (m, 1 H) 6.72 - 6.82 (m, 1 H) 5.24 - 5.38 (m, 1 H) 4.09 - 4.19 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.57 - 3.66 (m, 3 H) 2.65 - 3.46 (m, 5 H) 2.25 - 2.39 (m, 3 H) 2.04 - 2.21 (m, 1 H) 1.34 - 1.96 (m, 10 H).

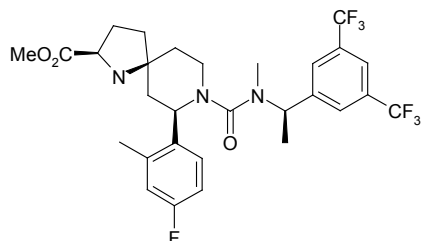
Segundo eluido: (intermediario 13) (diastéromero 2) (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-

(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (27 mg, 0.045 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.97 - 8.03 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) 5.26 - 5.36 (m, 1 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 3 H) 2.63 - 3.41 (m, 5 H) 2.27 - 2.35 (m, 3 H) 2.04 - 2.18 (m, 1 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 1.38 - 1.79 (m, 9 H).

Intermedio 12 (método B)

(2*R*,5*S*,7*R*)-8-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (12)



10 A una solución de (2*R*,7*R*)-8-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-yodo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (860 mg, 1.179 mmol) en metanol (20 ml), se le añadió trietilamina (0.822 ml, 5.89 mmol), seguida de paladio sobre carbón al 10% (172 mg, 0.162 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche.

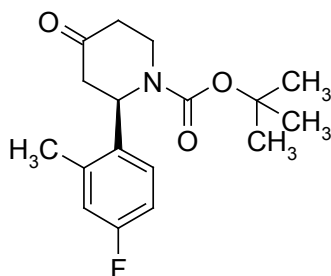
15 La mezcla de reacción se filtró sobre sterimat, se lavó con MeOH y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (20 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa uno se extrajo de nuevo con DCM (2x50ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad, para dar el material crudo (970 mg) como un aceite anaranjado. Este material crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con ciclohexano/AcOEt de 6/4 a 1/1 para dar, después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título como un sólido espumante blanco (515 mg, 0.853 mmol, 72.4% de rendimiento).

UPLC: Rt=0.68 min, m/z=604 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 7.93 (s, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 1 H), 6.71 - 6.91 (m, 2 H), 5.43 - 5.57 (m, 1 H), 4.29 (d, 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H), 1.48 - 2.36 (m, 8 H).

25 Intermedio 14

(2*R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



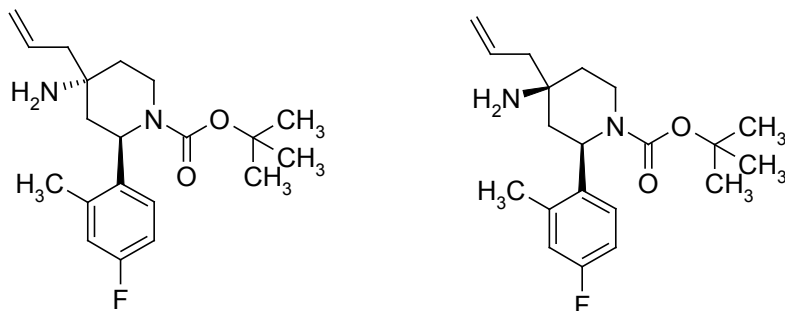
30 A una solución de ácido (2*S*)-hidroxi(fenil)etanoico - (2*R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidiona (1:1) (véase el documento WO 2008090117 publicado el 31 de julio de 2008) (50 g, 139 mmol) en diclorometano (DCM) seco (550 ml), se le añadió TEA (29.1 ml, 209 mmol), y entonces dicarbonato de di-*ter*-butilo (38.8 ml, 167 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (400 ml), y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por una pequeña almohadilla de panel de sílice eluyendo con Cy a 7:3 Cy/EtOAc, para dar el compuesto del título (37.6 g, 122 mmol, 88% de rendimiento).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7.08 - 7.18 (m, 1 H) 6.80 - 6.92 (m, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 4.16 - 4.32 (m, 1

H) 3.09 - 3.30 (m, 1 H) 2.79 (d, 2 H) 2.39 - 2.62 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 1.33 - 1.51 (m, 9 H); UPLC: Rt=0.77 minutos, m/z=251 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Intermediarios 15 y 16

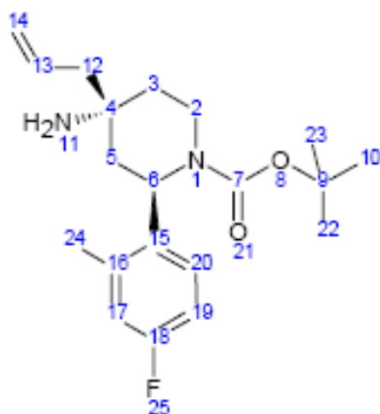
- 5 (2R,4R)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 15) y (2R,4S)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 16)



- 10 Se disolvió (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 14, 37.6 g, 122 mmol) en amoníaco 7M en MeOH (175 ml, 1223 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-propen-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (26.7 g, 159 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un aceite amarillo que se disolvió en 100 ml de EtOAc, y se lavó con 2x50 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y entonces con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, para dar 48 g de crudo. 800 mg de este material se purificaron en una columna Biotage NH (40M) eluyendo con 8:2 Cy/EtOAc, para dar:

- 15 Primer eluido: (2R,4R)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 15, 402 mg, 1.154 mmoles; 0.94% de rendimiento).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona) δ ppm 7.23 (dd, 1 H) 6.86 - 6.95 (m, 2 H) 5.84 - 5.97 (m, 1 H) 5.11 (dd, 1 H) 5.07 (dd, 1 H) 5.02 (d, 1 H) 3.96 - 4.07 (m, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.11 - 2.23 (m, 2 H) 1.77 - 1.85 (m, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.60 - 1.67 (m, 1 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.36 (br. s., 2 H) 1.18 (s, 9 H). Correlaciones dipolares: H-12 a H-13, -14, -3, -3', -5, -5'; H-2 (3.41 ppm) a H-20, -2 (4.02 ppm), -12, -3 (1.75 ppm), -5 (1.70 ppm); H-20 a H-6 (débil), -2 (3.41 ppm), Me-24, -5, -5', Boc; Me-24 a H-6 (fuerte), -17, -5, -5', Boc. Las correlaciones dipolares son significativas, sólo si el anillo de piperidina adopta una conformación no de silla, por ejemplo, de bote. Además, la porción aromática es impedida rotacionalmente, es decir, Me-24 y H-20 dan diferentes correlaciones dipolares. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

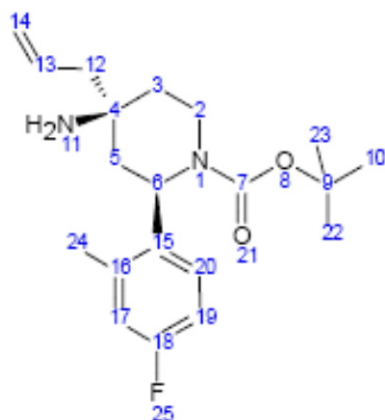


- 25 Segundo eluido: (2R,4S)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 16, 270 mg, 0.775 mmol, 0.63% de rendimiento).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona) δ ppm 7.29 (dd, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 2 H) 5.94 - 6.06 (m, 1 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 4.99 (dd, 1 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.19 - 2.29 (m, 2 H) 1.86 (dd, 1 H) 1.64 - 1.78 (m, 2 H) 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.21 (s, 9 H); Correlaciones dipolares: H-12 a H-3, -3', -5, -5', -13, -14; H-6 a Me-24, H-12 (fuerte), -5, -5'; H-20 a H-2 (3.58 ppm, fuerte), -6 (débil), -5, Boc. Las correlaciones dipolares son significativas, sólo si el anillo de piperidina adopta una conformación no de silla, por ejemplo, de bote. Además, la porción aromática es



impedida rotacionalmente (véase el otro isómero, isómero 2). La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



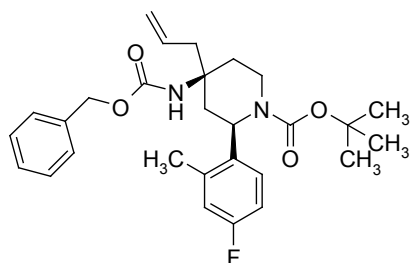
5 El producto crudo residual se purificó en una columna Biotage Si (75 L), eluyendo con 98:2 DCM/MeOH, para obtener:

Primer eluido: (2R,4R)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 15, 24 g, 68.9 mmoles; 56.3% de rendimiento). UPLC: Rt= 0.57 minutos, m/z=349 [M+H]<sup>+</sup>; 293 [M-56+H]<sup>+</sup>.

10 Segundo eluido: (2R,4S)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 3, 18 g, 51.7 mmol, 42.2% de rendimiento). UPLC: Rt= 0.58 minutos, m/z=349 [M+H]<sup>+</sup>; 293 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 17

(2R,4S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(((fenilmetil)oxi)carbonil)-amino)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

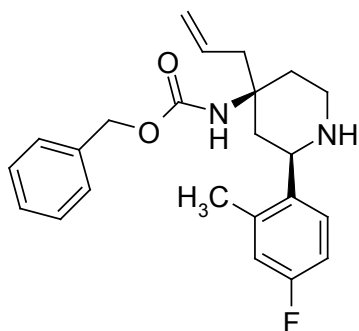


15 A una solución de (2R,4S)-4-amino-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 16, 25 g, 71.7 mmol) en DMC seco (400 ml), a 0°C, se le añadió una solución de dicarbonato de dibencilo (25 g, 87 mmol) en DCM (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas a la misma temperatura. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (sistema Biotage) sobre gel de sílice, usando una columna 65+M y de ciclohexano a 8:2 ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (29 g, 60.1 mmol, 84% de rendimiento) como una espuma blanca.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.18 - 7.40 (m, 5 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 6.93 - 7.01 (m, 2 H) 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 5.66 - 5.81 (m, 1 H) 4.99 - 5.19 (m, 2 H) 4.89 - 4.98 (m, 1 H) 4.74 - 4.84 (m, 1 H) 4.46 - 4.65 (m, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 3.44 - 3.59 (m, 1 H) 2.20 - 2.57 (m, 6 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 1.51 - 1.66 (m, 1 H) 1.16 (s, 9 H); UPLC: Rt= 0.97 minutos, m/z=483 [M+H]<sup>+</sup>; 427 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 18

[(2R,4S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]-carbamato de fenilmetilo

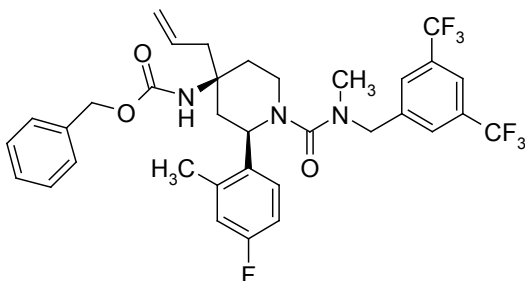


A una solución de (2R,4S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino-4-(2-propen-1-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermediario 17, 29 g, 60.1 mmol) en diclorometano (DCM) seco (500 ml), a 0°C, se le añadió lentamente TFA (125 ml, 1622 mmol) en 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas a la misma temperatura. La reacción se diluyó con DCM (300 ml), y se le añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH=8. Se separaron dos fases, y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó, dando el compuesto del título (23.0 g, 60.1 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.46 - 7.56 (m, 1 H) 7.25 - 7.41 (m, 5 H) 7.07 (br. s., 1 H) 6.92 - 7.03 (m, 2 H) 5.67 - 5.83 (m, 1 H) 5.03 - 5.19 (m, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 3.96 (d, 1 H) 2.82 - 3.03 (m, 2 H) 2.76 (d, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.99 (d, 2 H) 1.54 - 1.68 (m, 1 H) 1.36 (t, 1 H); UPLC: Rt= 0.62 minutos, m/z=383 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 19

[(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]-carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo



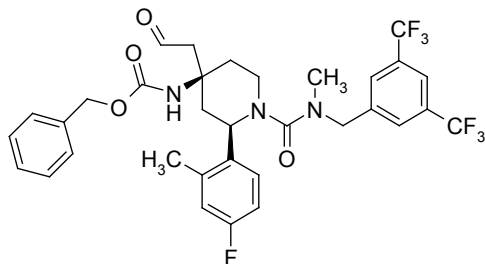
A una solución de trifosgeno (0.714 g, 2.405 mmol) a 0°C en acetato de etilo seco (5.5 ml), se le añadió lentamente una solución de [(2R,4S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 18, 2 g, 5.23 mmol) y TEA (1.8 ml) en acetato de etilo seco (10 ml), y la mezcla se agitó por 5 minutos a la misma temperatura. Entonces, una solución de [[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]metilamina (véase el documento WO 2007107818, 27 de septiembre de 2007) (1.479 g, 5.75 mmol) y TEA (1.63 ml) en acetato de etilo seco (10 ml), se le añadió en 5 minutos a 0°C. La suspensión resultante se puso a reflujo por 5 horas. Después de enfriamiento, se añadieron solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), y la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea con Biotage SP1 (de 1:0 a 7:3 de ciclohexano/EtOAc; 40 M), para dar dos lotes del compuesto del título: primer lote (1.6 g, 2.40 mmol, 46.0% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H) 7.24 (dd, 1 H) 7.18 (br. s., 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 5.68 - 5.81 (m, 1 H) 5.06 - 5.18 (m, 2 H) 4.88 - 5.00 (m, 2 H) 4.60 (d, 1 H) 4.36 - 4.44 (m, 1 H) 4.36 (d, 1 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 1.84 - 2.05 (m, 3 H) 1.64 (t, 1 H); UPLC: Rt= 1.02 minutos; m/z= 666 [MH]<sup>+</sup>. El segundo lote se purificó de nuevo por cromatografía de vaporización instantánea por medio de Biotage SP1 (de 1:0 a 7:3 de ciclohexano/EtOAc; 40 M), para dar otros dos lotes del compuesto del título (0.8 g y 0.15 g).

#### Intermedio 20

[(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]-carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-

piperidinil]carbamato de fenilmetilo

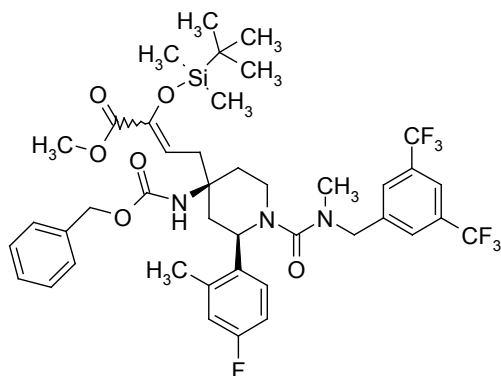


Una solución de [(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 19, 600 mg, 0.901 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos; la reacción cambió a color azul. Entonces, se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió sulfuro de dimetilo (11.73 ml, 159 mmol)  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó por 16 horas para extinguir el ozonuro residual. Esta mezcla de reacción se combinó con una mezcla de reacción análoga preparada usando un procedimiento similar: una solución de [(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 19, 500 mg, 0.751 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos. La solución cambió a color azul. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadió sulfuro de dimetilo (10 ml, 135 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó por 24 horas para extinguir el ozonuro residual. Las dos mezclas de reacción combinadas se evaporaron hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea con SP1 (de 1:0, mesetas a 8:2, mesetas a 7:3, mesetas a 1:1 a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (868 mg, 1.3 mmol, 79% de rendimiento, considerando la cantidad total de material de partida usada en las dos reacciones), como una espuma blanca.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.72 (t, 1 H) 7.85 - 8.00 (m, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.45 - 7.61 (m, 1 H) 7.18 - 7.44 (m, 6 H) 6.92 (dd, 2.69 Hz, 1 H) 6.80 (td, 2.63 Hz, 1 H) 4.88 - 5.04 (m, 2 H) 4.62 (d, 1 H) 4.30 - 4.46 (m, 2 H) 3.34 - 3.54 (m, 1 H) 2.90 - 3.10 (m, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.03 - 2.25 (m, 2 H) 1.90 - 2.04 (m, 1 H) 1.73 (t, 1 H); HPLC: Rt= 7.78 minutos; MS: m/z=668  $[\text{MH}]^+$  y 690  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Intermedio 21

(2E,Z)-4-[(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(((fenilmetil)oxi]carbonil)amino)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]-2-butenoato de metilo



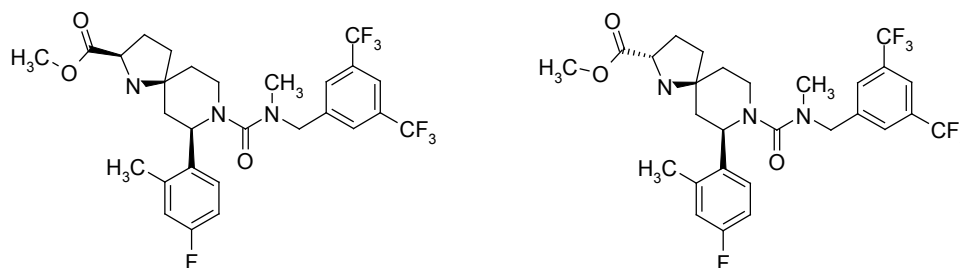
Se añadió gota a gota DBU (0.359 ml, 2.400 mmol) a una suspensión de LiCl (110 mg, 2.59 mmol) y [bis(metiloxi)fosforil]{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi}acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 810 mg, 2.59 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml), y la mezcla se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  por 1 hora. Una solución de [(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 20, 866 mg, 1.297 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió gota a gota a  $0^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora, mientras se dejó que la temperatura aumentara hasta  $25^{\circ}\text{C}$ . Más solución de LiCl (220 mg, 5.18 mmol), [bis(metiloxi)fosforil]{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi}acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 1.6 g, 5.18 mmol) y DBU (0.718 ml, 4.8 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml), mantenida a  $0^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos, se le añadió a la mezcla de reacción a  $25^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  se

le añadió más solución de LiCl (110 mg, 2.59 mmol), [bis(metiloxi)fosforil]{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi}acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 810 mg, 2.59 mmol) y DBU (0.359 ml, 2.40 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml), mantenida a 0°C por 10 minutos, y se agitó por 2 horas mientras se dejó que la temperatura aumentara a 25°C. Se añadieron solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (SP1; de 1:0 a 7:3 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (889 mg, 1.041 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6.54 - 8.14 (m, 12 H) 5.38 - 6.07 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.71 - 5.11 (m, 7 H) 2.51 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 0.99 - 2.13 (m, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 0.09 (s, 6 H). La muestra consiste en dos especies, proporción ~3:1, más probablemente los isómeros E y Z (E/Z no asignados). UPLC: Rt=1.19 minutos; m/z= 854[M+H]<sup>+</sup>.

Intermediarios 22 y 23

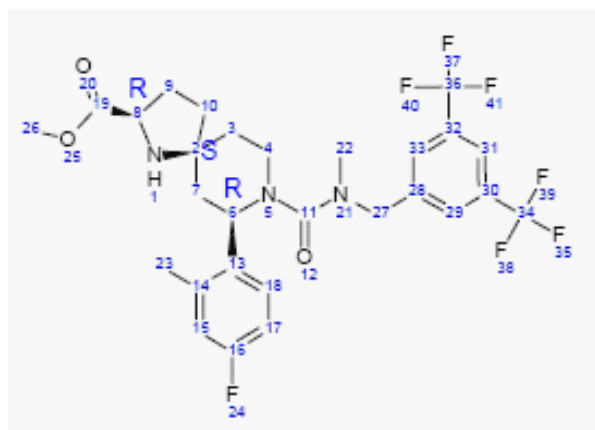
(2*R*,5*S*,7*R*)-8-{{[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]}(metil)amino}carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 22) y (2*S*,5*S*,7*R*)-8-{{[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]}(metil)amino}carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 23)



A una solución de (2*E*,*Z*)-4-[(2*R*,4*S*)-1-{{[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]}(metil)amino}carbonil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-{{(fenilmetil)oxi}carbonil}amino)-4-piperidinil]-2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}-oxi}-2-butenato de metilo (intermediario 21, 885 mg, 1.036 mmol) en metanol (16 ml) se le añadió fluoruro de cesio (504 mg, 3.32 mmol), y la solución resultante se dejó reposando por 1 hora. Entonces, se añadió a la solución paladio sobre carbón al 10% (90 mg, 0.846 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (P = 1 atmósfera) por 1 hora. El catalizador se filtró, y la solución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se dividió entre EtOAc y agua (para remover las sales), y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por SP1 (de 1:0, mesetas a 1:9, mesetas a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar:

Primer eluido: (2*R*,5*S*,7*R*)-8-{{[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]}(metil)amino}carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 22, 69 mg, 0.117 mmol, 11.29% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 6.74 - 6.90 (m, 2 H) 4.75 (d, 1 H) 4.49 (d, 1 H) 4.29 (dd, 1 H) 3.79 (dd, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.44 - 3.55 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 2.77 - 2.97 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.14 - 2.33 (m, 1 H) 1.86 - 2.02 (m, 3 H) 1.63 - 1.83 (m, 3 H) 1.47 - 1.62 (m, 1 H); la estereoquímica relativa de C(8) se ha determinado por correlación dipolar entre CH(8) y CH<sub>2</sub>(7)eq a 1.71 ppm. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

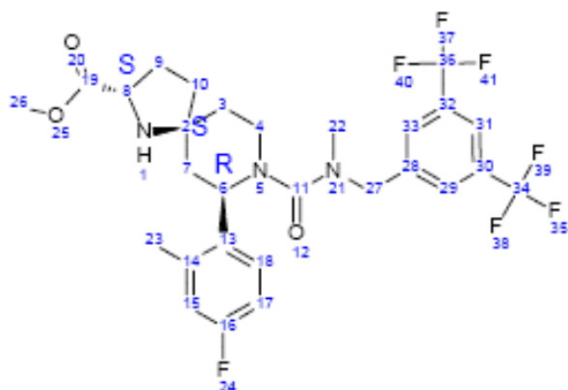


35

HPLC: Rt= 6.56 minutos; MS: m/z=590 [M+H]<sup>+</sup>.

Segundo eluido: (2S,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 23, 385 mg, 0.653 mmol, 63.0% de rendimiento) como un sólido blanco.

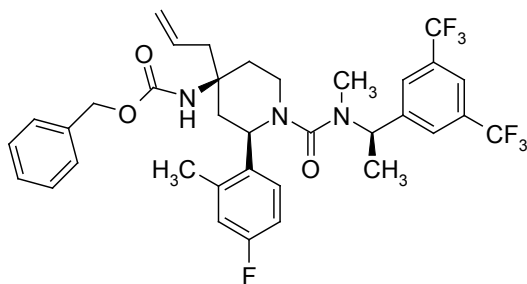
- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.28 - 7.41 (m, 1 H) 6.73 - 6.90 (m, 2 H) 4.75 (d, 1 H) 4.49 (d, 1 H) 4.31 (dd, 1 H) 3.81 (dd, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 2.77 - 2.95 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.12 - 2.33 (m, 1 H) 1.79 - 2.11 (m, 4 H) 1.59 - 1.79 (m, 3 H); debido al traslape de las señales de diagnóstico (CH2(7) y CH2(3)eq), la estereoquímica relativa de C(8) se ha asignado después de la determinación de la estereoquímica relativa del otro diastereómero (intermediario 22). La numeración de átomos mostrada en la siguiente
- 10 estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



HPLC: Rt= 6.63 minutos; MS: m/z=590 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 24 (método A)

- 15 [(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo

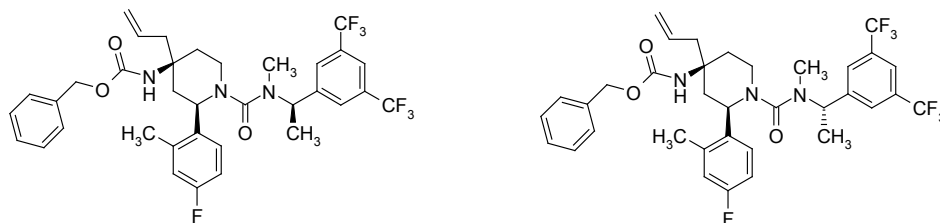


- A una solución de trifosgeno (0.35 g, 1.179 mmol) a 0°C en acetato de etilo seco (2.5 ml), se le añadió lentamente una solución de [(2R,4S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 18, 0.98 g, 2.56 mmol) y TEA (0.9 ml) en acetato de etilo seco (5 ml), y la mezcla se agitó por 5
- 20 minutos a la misma temperatura. Entonces, se añadió una solución de [(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]metilamina (*Organic Letters*, 5(7), 1007-1010; 2003, 0.764 g, 2.82 mmol) y TEA (0.78 ml) en acetato de etilo seco (5 ml) en 5 minutos a 0°C. La suspensión resultante se puso a reflujo por 5 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización
- 25 instantánea (sistema Biotage) sobre gel de sílice, usando una columna 25+M y de ciclohexano a 7:3 de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (1.1 g, 1.618 mmol, 63.2% de rendimiento) como una espuma blanca.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.24 - 7.40 (m, 5 H) 7.12 - 7.25 (m, 2 H) 6.85 - 6.96 (m, 1 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 5.66 - 5.83 (m, 1 H) 5.18 - 5.30 (m, 1 H) 5.04 - 5.18 (m, 2 H) 4.84 - 5.00 (m, 2 H) 4.38 - 4.51 (m, 1 H) 3.34 - 3.45 (m, 1 H) 3.00 - 3.14 (m, 1 H) 2.59 - 2.74 (m, 5 H) 2.30 (s, 3 H) 1.83 - 2.01 (m, 3 H) 1.57 - 1.78 (m, 1 H) 1.49 (d, 3 H); UPLC: Rt= 1.05 minutos; m/z= 680 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

Intermediarios 24 (método B) y 25

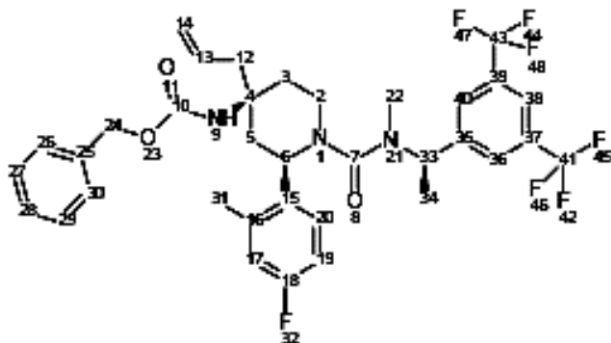
5 [(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 24, método B) y [(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 25)



10 A una solución de trifosgeno (1.713 g, 5.77 mmol) en acetato de etilo seco (20 ml) a 0°C, se le añadió lentamente (se observó la formación de gas) una solución de [(2*R*,4*S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 18, 4.8 g, 12.55 mmol) y TEA (4.32 ml) en acetato de etilo seco (20 ml), y la mezcla resultante se agitó por 5 minutos a 0°C. Entonces, se añadió una solución de {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilamina (3.74 g, 13.80 mmol) y TEA (3.9 ml) en acetato de etilo seco (20 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó por 5 minutos a esta temperatura, y entonces se puso a reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se le añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (SP1; de 1:0, mesetas a 9:1, mesetas a 8:2, a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar:

15 Primer eluido: [(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 24, método B, 3.2 g, 4.71 mmol, 37.5% de rendimiento) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.13 - 7.41 (m, 7 H) 6.85 - 6.97 (m, 1 H) 6.67 - 6.83 (m, 1 H) 5.65 - 5.81 (m, 1 H) 5.24 (q, 1 H) 5.05 - 5.17 (m, 2 H) 4.85 - 5.01 (m, 2 H) 4.33 - 4.54 (m, 1 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 2.95 - 3.17 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.53 - 2.77 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.76 - 2.02 (m, 3 H) 1.72 (t, 1 H) 1.49 (d, 3 H); la determinación de la estereoquímica de C(33) se determinó por comparación por RMN con el intermediario 24 preparado siguiendo el método A: los dos espectros fueron concordantes. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

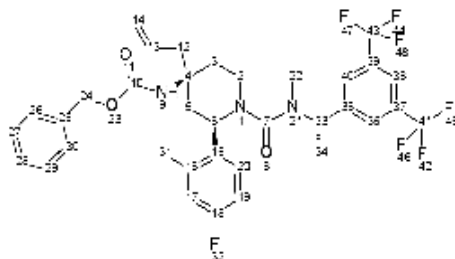


UPLC: Rt=1.04 minutos, m/z= 680 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Segundo eluido: [(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 25, 3.39 g, 4.99 mmol, 39.7% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.57 (s, 2 H) 7.06 - 7.44 (m, 7 H) 6.89 (dd, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 5.67 - 5.83 (m, 1 H) 5.31 (d, 1 H) 5.06 - 5.18 (m, 2 H) 4.88 - 5.03 (m, 2 H) 4.38 (d, 1 H) 3.33 - 3.44 (m, 1 H) 2.90 - 3.03 (m, 1 H) 2.79 (s, 3 H) 2.58 - 2.77 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.55 - 2.09 (m, 4 H) 1.49 (d, 3 H); la determinación de la estereoquímica de C(33) se determinó por comparación por RMN con el epímero intermediario 24 preparado

siguiendo el método B. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

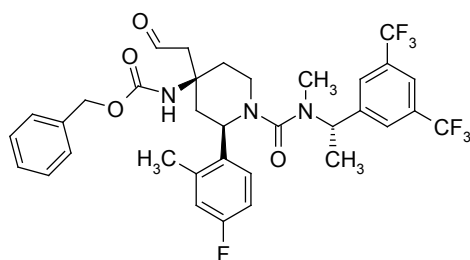


UPLC: Rt= 1.04-1.05 minutos, m/z= 680 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 La evaporación de las fracciones mixtas, dio 591 mg de un producto crudo no se purificó más.

Intermedio 26

[(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo

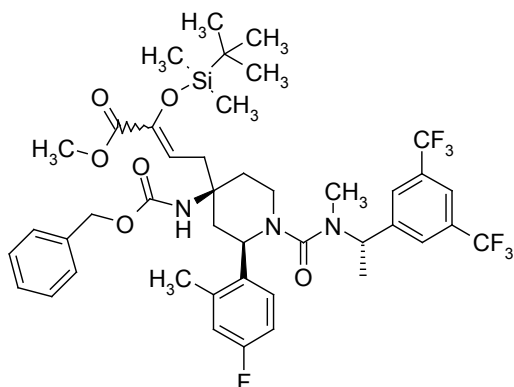


- 10 Una solución de [(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 25, 1.21 g, 1.780 mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) se enfrió hasta -78°C, y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción agitada por 10 minutos; la reacción cambió a color azul. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió sulfuro de dimetilo (10 ml, 1.78 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó por 2 días para extinguir el ozonuro residual.
- 15 El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (SP1; de 1:0, mesetas a 6:4, a 0:1 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (848 mg, 1.244 mmol) como una espuma amarillenta.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.66 - 9.77 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 3 H) 7.26 - 7.39 (m, 5 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 6.86 - 6.95 (m, 1 H) 6.71 - 6.84 (m, 1 H) 5.25 - 5.38 (m, 1 H) 4.89 - 5.02 (m, 2 H) 4.35 - 4.45 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 2.91 - 3.09 (m, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.03 - 2.24 (m, 2 H) 1.87 - 2.02 (m, 1 H) 1.60 - 1.75 (m, 1 H) 1.49 (d, 3 H); HPLC: Rt= 7.19 minutos; MS: m/z=682 [M+H]<sup>+</sup> y 704 [M+Na]<sup>+</sup>.
- 20

Intermedio 27

- 25 (2*Z*,2*E*)-4-[(2*R*,4*S*)-1-[[[(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-amino]-4-piperidinil]-2-[[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi]-2-butenato de metilo

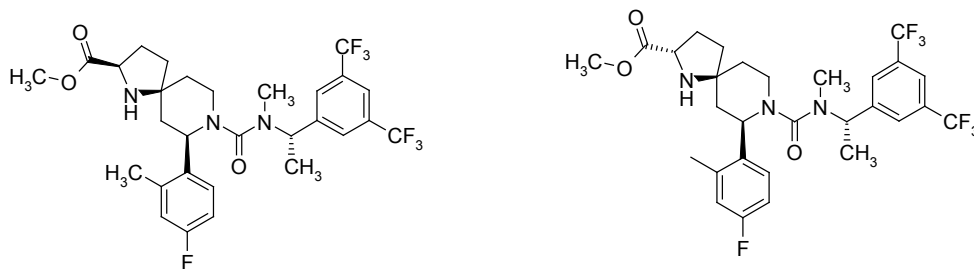


Se añadió gota a gota DBU (0.341 ml, 2.28 mmol) a una suspensión de LiCl (104 mg, 2.465 mmol) y [bis(metiloxi)fosforil]{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi}acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 770 mg, 2.465 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml), y la mezcla se mantuvo a 0°C por 1 hora. Una solución de [(2*R*,4*S*)-1-{{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 26, 840 mg, 1.232 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora, mientras se dejó que la temperatura aumentara hasta 25°C. Más solución de [bis(metiloxi)fosforil]{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi}acetato de metilo (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 770 mg, 2.465 mmol), LiCl (104 mg, 2.465 mmol) y DBU (0.341 ml, 2.280 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml), mantenida 0°C por 10 minutos, se añadió a 0°C a la mezcla de reacción, y se agitó durante la noche, mientras se dejó que la temperatura aumentara hasta 25°C. Se añadieron solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (SP1; de 1:0 a 8:2 y entonces mesetas a 8:2 de ciclohexano/EtOAc), para dar el compuesto del título (734 mg, 0.846 mmol, 68.6% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.93 (s, 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.16 - 7.46 (m, 7 H) 6.91 (dd, 1 H) 6.72 - 6.82 (m, 1 H) 5.48 (t, 1 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 4.86 - 5.04 (m, 2 H) 4.34 (d, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.74 - 3.49 (m, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.54 - 2.10 (m, 4 H) 1.48 (d, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 0.08 (s, 6 H); UPLC: Rt= 1.22 minutos, m/z= 868 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Intermediarios 28 y 29

(2*R*,5*S*,7*R*)-8-{{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 28) y (2*S*,5*S*,7*R*)-8-{{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 29)



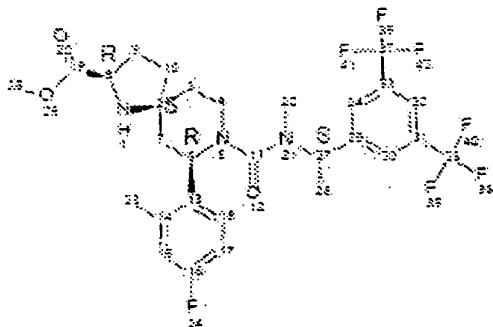
A una solución de (2*Z*,2*E*)-4-[(2*R*,4*S*)-1-{{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-{{(fenilmetil)oxi}carbonil}amino]-4-piperidinil]-2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}-oxi}-2-butenoato de metilo (intermediario 27, 734 mg, 0.846 mmol) en metanol (16 ml) se le añadió fluoruro de cesio (411 mg, 2.71 mmol), y entonces paladio sobre carbón (10%) (73.4 mg, 0.690 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (P = 1 atmósfera) por 1 hora. El catalizador se filtró, y la solución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se dividió entre EtOAc y agua (para remover las sales), y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X), y la fase orgánica combinada se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por SP1 (de 1:0, mesetas a 1:1 de ciclohexano/EtOAc para eluir el intermediario 28, a 0:1 y mesetas a 0:1 de ciclohexano/EtOAc para eluir el intermediario 29), para dar:

35 Primer eluido: (2*R*,5*S*,7*R*)-8-{{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-



1,8-diazaespiro[4.5]-decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 28, 95 mg, 0.157 mmol, 18.61% de rendimiento) como una goma blanca.

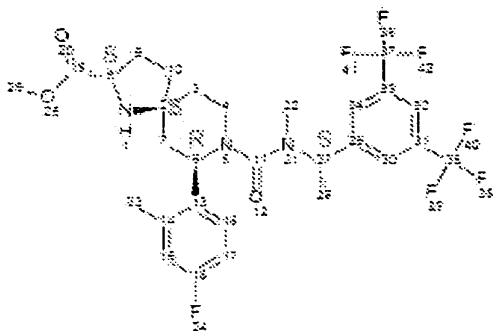
- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona)  $\delta$  ppm 7.87 (s, 1 H) 7.66 (s, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 6.70 - 6.89 (m, 2 H) 5.56 (q, 1 H) 4.26 (dd, 1 H) 3.71 - 3.87 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.36 - 3.53 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.74 - 2.91 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.10 - 2.31 (m, 1 H) 1.66 - 2.03 (m, 6 H) 1.60 (d, 3 H) 1.52 (t, 1 H); la estereoquímica relativa de CH(8) se determinó por correlaciones dipolares entre CH(8) y CH2(7)eq (1.76 ppm) y CH2(7)ax (1.52 ppm). La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



HPLC: Rt= 5.2 minutos; MS: m/z=604  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 626  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

- 10 Segundo eluido: (2S,5S,7R)-8-[[[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]-decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 29, 324 mg, 0.537 mmol, 63.5% de rendimiento) como un sólido blanco.

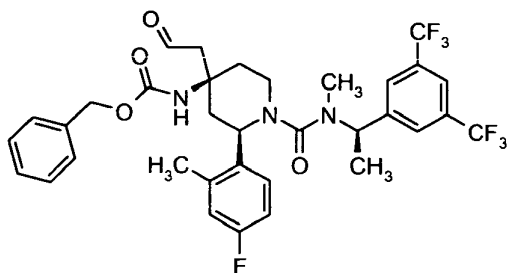
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona)  $\delta$  ppm 7.87 (s, 1 H) 7.66 (s, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 6.70 - 6.89 (m, 2 H) 5.49 - 5.61 (m, 1 H) 4.29 (d, 1 H) 3.73 - 3.84 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.75 - 2.90 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.13 - 2.30 (m, 1 H) 1.59 (d, 3 H) 1.53 - 2.05 (m, 7 H). Debido al traslape de las señales de diagnóstico (CH(7)eq y CH(3)eq), la estereoquímica relativa de CH(8) se asignó después de la confirmación del otro diastereómero (intermediario 28). La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



- 20 HPLC: Rt=5.20 minutos; MS: m/z= 604  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 626  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Intermedio 30

[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo



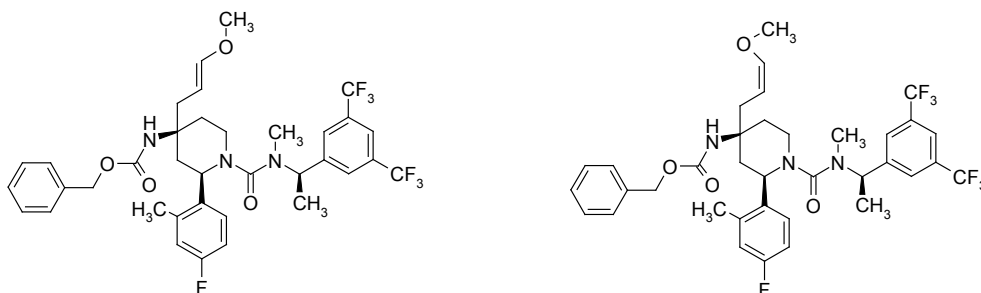
- 25 En una solución de [(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 24, 1.2 g, 1.766 mmol) en diclorometano (DCM)

- seco (40 ml), a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se burbujeó ozono hasta que la mezcla cambiara a color azul (7 minutos). Se burbujeó entonces nitrógeno por 30 minutos a la misma temperatura, y la mezcla se volvió incolora. Se añadió entonces sulfuro de dimetilo (20 ml, 270 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejó que la temperatura aumentara a temperatura ambiente. Se evaporaron los materiales volátiles, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (sistema SP4, cartucho 40+M, eluyendo de 100% ciclohexano a 50%:50% ciclohexano/acetato de etilo). Se recogieron las fracciones relevantes, y el disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (960 mg, 1.408 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

UPLC:  $R_t = 0.96$  minutos (pico largo),  $m/z = 682$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Intermedio 31

- 10  $\{(2R,4S)\text{-}1\text{-}[\{(1R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}(\text{metil})\text{amino}]\text{-carbonil}\}\text{-}2\text{-}(4\text{-fluoro-}2\text{-metilfenil})\text{-}4\text{-}[(2E/2Z)\text{-}3\text{-}(\text{metiloxi})\text{-}2\text{-propen-}1\text{-il}]\text{-}4\text{-piperidinil}\}\text{carbamato de fenilmetilo}$



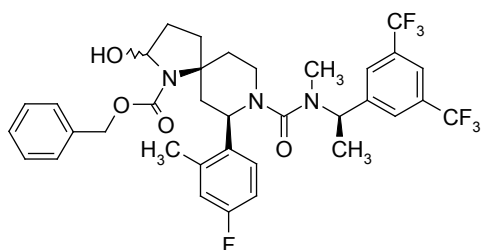
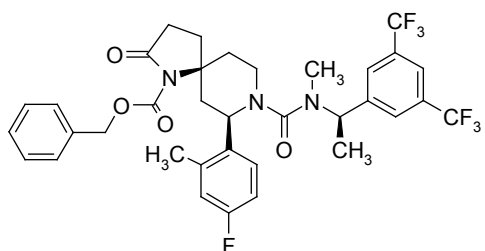
- 15 Se suspendió cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (405 mg, 1.181 mmol) en 5 ml de THF seco bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . A esta mezcla, enfriada a  $-30^{\circ}\text{C}$ , se le añadió en porciones ter-butóxido de potasio (133 mg, 1.181 mmol): se observó un color rojo intenso. La solución se agitó a esta temperatura por 15 minutos.

En otro matraz, se disolvió  $[(2R,4S)\text{-}1\text{-}[\{(1R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}(\text{metil})\text{amino}]\text{-carbonil}\}\text{-}2\text{-}(4\text{-fluoro-}2\text{-metilfenil})\text{-}4\text{-}(2\text{-oxoetil})\text{-}4\text{-piperidinil}]\text{carbamato de fenilmetilo}$  (intermediario 30, 230 mg, 0.337 mmol) en 6 ml de THF y se enfrió hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ .

- 20 Se añadieron gota a gota 3 ml de solución de iluro a la solución de  $[(2R,4S)\text{-}1\text{-}[\{(1R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}(\text{metil})\text{amino}]\text{-carbonil}\}\text{-}2\text{-}(4\text{-fluoro-}2\text{-metilfenil})\text{-}4\text{-}(2\text{-oxoetil})\text{-}4\text{-piperidinil}]\text{carbamato de fenilmetilo}$  (intermediario 30), y se dejó que la temperatura se elevara hasta temperatura ambiente. Se dejó agitando por 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ , y se le añadió gota a gota más solución de iluro (2 ml) a la mezcla de reacción y se dejó a temperatura ambiente por 4 horas. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El sólido se filtró y el disolvente se removió al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho flash master personal de 20 g eluyendo de 100% Cy a 70%:30% Cy:EtOAc). Se recogieron las fracciones relevantes y el disolvente se removió, dando el compuesto del título (145 mg, 0.102 mmol, 30.3% de rendimiento) como una espuma blanca. UPLC: 2 picos,  $R_t = 1.02$  y  $1.04$  minutos,  $m/z = 710$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  y  $732$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : mezcla de isómeros geométricos (E/Z).

- 30 Intermedio 32

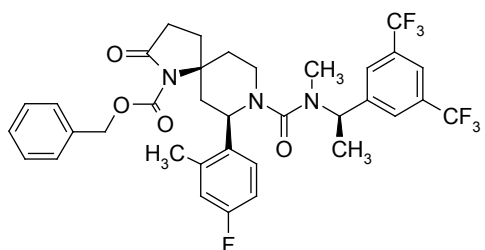
$(5S,7R)\text{-}8\text{-}[\{(1R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}(\text{metil})\text{amino}]\text{-carbonil}\}\text{-}7\text{-}(4\text{-fluoro-}2\text{-metilfenil})\text{-}2\text{-hidroxi-}1,8\text{-diazaspiro[}4.5\text{]decan-}1\text{-carboxilato de fenilmetilo}$



- 5 A una solución de {(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-[[2E/2Z]-3-(metiloxi)-2-propen-1-il]-4-piperidinil]carbamato de fenilmetilo (intermediario 31, 140 mg, 0.099 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml), a 0°C, se le añadió HCl 2N (0.148 ml, 0.296 mmol), y la reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. A la solución se añadieron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O, las dos fases se separaron, y la capa orgánica uno se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El sólido se filtró y el disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (110 mg); UPLC: Rt= 0.96 minutos, m/z= 696 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 33

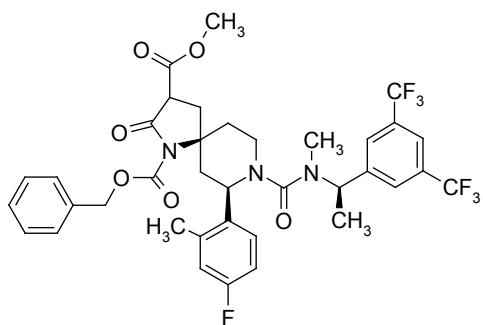
- 10 (5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-carboxilato de fenilmetilo



- 15 A una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC) (66.5 mg, 0.307 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió una solución de (5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-carboxilato de fenilmetilo (intermediario 32, 107 mg) en DCM (2 ml), y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió más clorocromato de piridinio (PCC) (66.5 mg, 0.307 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche. A la mezcla se añadieron H<sub>2</sub>O y más DCM. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica uno se lavó dos veces con agua y se filtró a través de un tubo separador de fases. El producto crudo obtenido después de evaporación se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho de 20 g; eluyendo de 2:1 a 1:1 Cy:EtOAc). Se recogieron las fracciones relevantes y el disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (86 mg) como un sólido blanco; UPLC: Rt= 0.95 minutos, m/z= 694 [M+H]<sup>+</sup>.

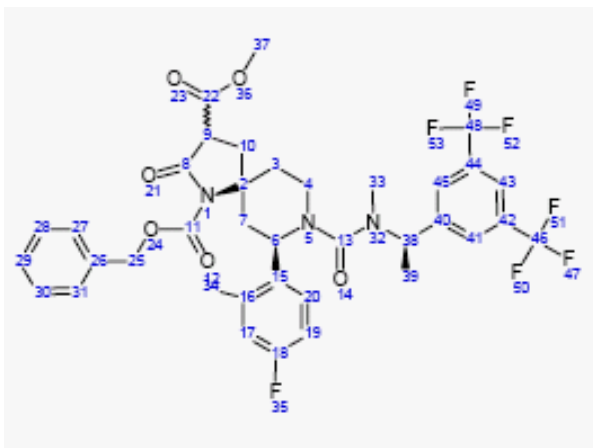
## Intermedio 34

1-((fenilmetil)(5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1,3-dicarboxilato de 3-metilo



5 A una solución de (5*S*,7*R*)-8-[[{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-carboxilato de fenilmetilo (intermediario 33, 85 mg) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml), a -78°C, se le añadió LiHMDS (0.257 ml, 0.257 mmol), y se dejó agitando a esta temperatura por 1 hora. Se añadió cloroformiato de metilo (0.019 ml, 0.245 mmol) a la misma temperatura, y la reacción se dejó a esta temperatura por 2 horas. A la solución se le añadió solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguida de DCM y agua. Las dos fases se separaron, y la fase acuosa uno se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un tubo separador de fases, y el disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (83 mg) como una espuma blanca. Este lote se usó en el siguiente paso sin más purificación.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 7.24 - 7.48 (m, 5 H) 6.85 - 7.00 (m, 2 H) 6.70 - 6.84 (m, 1 H) 5.09 - 5.29 (m, 3 H) 4.34 (d, 1 H) 3.99 (t, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.58 - 3.44 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 1.54 - 2.45 (m, 6 H) 1.47 (d, 3 H). Mezcla de dos diastereómeros, proporción ~50:50 (por ejemplo, visible en la señal de CH(6), véase la anotación en el espectro). La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

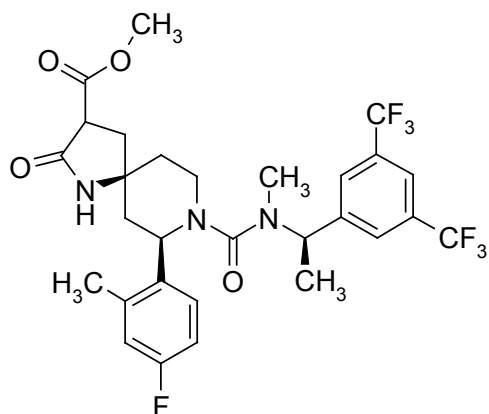


15

UPLC: Rt= 0.96 minutos, m/z= 752 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: Rt= 7.23 minutos.

Intermedio 35

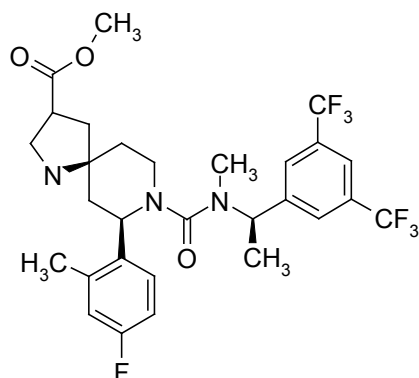
(5*S*,7*R*)-8-[[{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de metilo



5 Se disolvió 1-(fenilmetil)(5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (intermediario 34, 78 mg) en metanol (3 ml), se le añadió Pd/C (8.83 mg, 8.30  $\mu$ mol), y la suspensión se dejó agitando a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atmósfera), por 1 hora. El Pd se filtró y el disolvente se removió, dando el compuesto del título (60 mg); UPLC: Rt= 0.82 minutos, m/z= 618 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 36

(5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de metilo



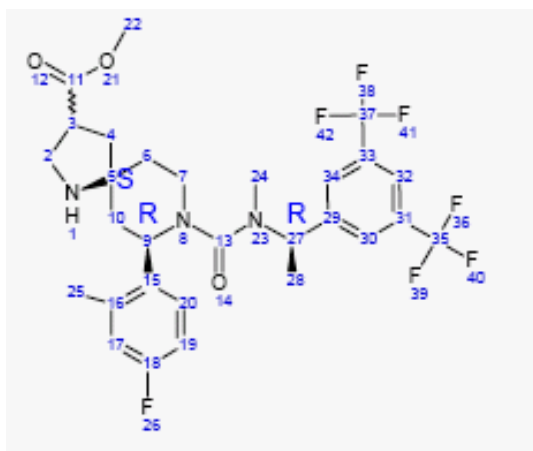
10 Una solución de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (10.35 mg, 0.070 mmol) y (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de metilo (intermediario 35, 36 mg) en diclorometano (DCM) (2 ml), se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron, dando el intermediario (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(metiloxi)-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-3-carboxilato de metilo:

UPLC: Rt= 0.92 minutos, m/z= 632 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Este intermediario se disolvió en metanol (2 ml) y a la solución, enfriada hasta 0°C, se le añadió cianoborohidruro de sodio (10.99 mg, 0.175 mmol). Una solución de HCl 1.25 M en MeOH se le añadió manteniendo el pH alrededor de 3 a 4, y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 4 horas. A la solución se añadieron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron. El producto crudo se purificó por SP4 (cartucho 12M; eluyente de 90:10 a 50:50 de Cy: EtOAc). Se recogieron las fracciones relevantes, dando (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de metilo (24 mg, 0.040 mmol) como una mezcla de diastéromos.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.99 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.08 - 7.24 (m, 1 H) 6.84 - 6.98 (m, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 5.21 - 5.43 (m, 1 H) 3.95 - 4.24 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.20 - 3.41 (m, 1 H) 2.93 - 3.21 (m, 2 H) 2.82 - 2.99 (m, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.32 (br. s., 1 H) 1.48 (d, 3 H) 1.34 - 2.13 (m, 6 H); la muestra

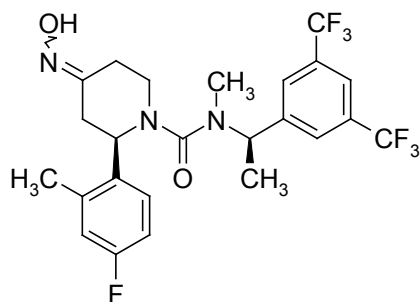
consiste en una mezcla de dos diastéromeros (visible en la señal de OCH3(22)). La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



UPLC: Rt= 0.71 minutos, m/z= 604 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Intermedio 37

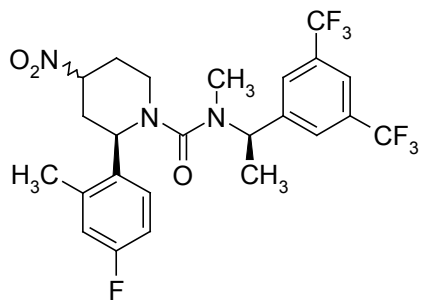
(2*R*,4*E/Z*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(hidroxiimino)-*N*-metil-1-piperidincarboxamida



10 Se disolvió (2*R*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-oxo-1-piperidincarboxamida (véase el documento WO0232867, 4 g, 7.93 mmol) en etanol (20 ml). La solución se calentó a 50°C, entonces se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (1.212 g, 17.45 mmol) y bicarbonato de sodio (1.199 g, 14.27 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C por 2 horas. El disolvente se removió al vacío, entonces se le añadió EtOAc, seguido de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se secó y se evaporó, para dar el compuesto del título (4.1 g, 7.89 mmol, 100% de rendimiento) como una mezcla de isómeros geométricos (E/Z); UPLC: 2 picos, Rt= 0.84 y 0.86 minutos, m/z= 520 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 38

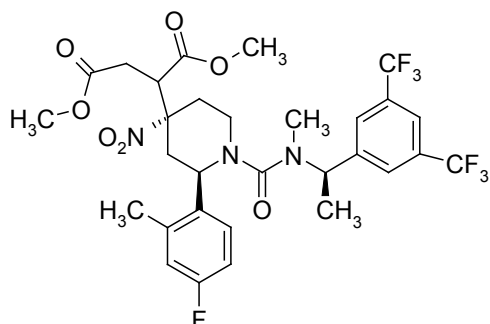
(2*R*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-nitro-1-piperidincarboxamida



Se disolvió (2*R*,4*E/Z*)-*N*-{[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(hidroxiimino)-*N*-metil-1-piperidincarboxamida (intermediario 37, 4.1 g, 7.89 mmol) en acetonitrilo (80 ml), se añadieron urea (2.370 g, 39.5 mmol) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (9.36 g, 65.9 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C por 30 minutos. Entonces, se le añadió en porciones mCPBA (4.10 g, 23.76 mmol) (15 minutos entre una adición y la otra). La reacción se puso a reflujo por 5 horas. Entonces, se enfrió hasta temperatura ambiente, y las sales se filtraron y se lavaron con CH<sub>3</sub>CN. El volumen de la solución filtrada se redujo, y se diluyó con Et<sub>2</sub>O y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron, se lavaron con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, agua y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta la desaparición de MCPBA. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, para dar el compuesto del título (4.1 g, 7.66 mmol, 97% de rendimiento) como una mezcla de diastéromeros; UPLC: 2 picos, Rt= 0.94 y 0.96 minutos, m/z= 536 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Intermedio 39

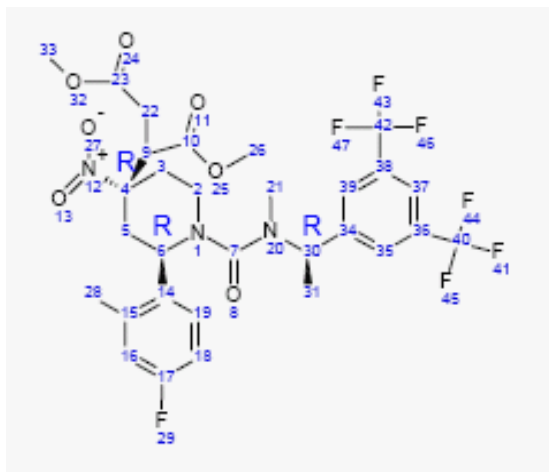
2-[[2*R*,4*R*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-nitro-4-piperidinil]butanodioato de dimetilo



Se disolvió (2*R*)-*N*-{[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-nitro-1-piperidincarboxamida (intermediario 38, 500 mg, 0.934 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (6 ml), y a esta solución se añadieron fluoruro de potasio (271 mg, 4.67 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (345 mg, 0.934 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 10 minutos (mezcla de color rosa), y entonces se le añadió maleato de dimetilo (0.584 ml, 4.67 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 4 horas y a 40°C por 1 hora, y entonces se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica uno se lavó con HCl 1*N*. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho 40M; eluyendo de 9:1 a 7:3 Cy:EtOAc), para dar dos lotes del compuesto del título:

Primer lote (388 mg, 0.571 mmol, 61.1% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 1 H) 6.73 - 6.86 (m, 1 H) 5.25 - 5.40 (m, 1 H) 4.05 (d, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.27 - 3.45 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.52 - 2.92 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H) 1.53 - 2.47 (m, 4 H) 1.48 (d, 3 H); la muestra consiste en una mezcla de dos diastéromeros en CH(9) (~55:45). La estereoquímica relativa anti se ha determinado por correlaciones dipolares entre CH(9) y CH2(5)*ax*. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



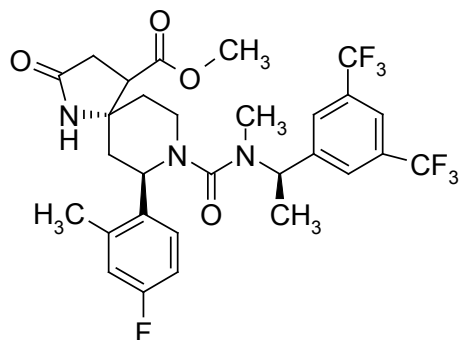
30

UPLC: Rt= 0.96 minutos, m/z= 680 [M+H]<sup>+</sup>.

Segundo lote (111 mg, 0.163 mmol, 17.49% de rendimiento).

Intermedio 40

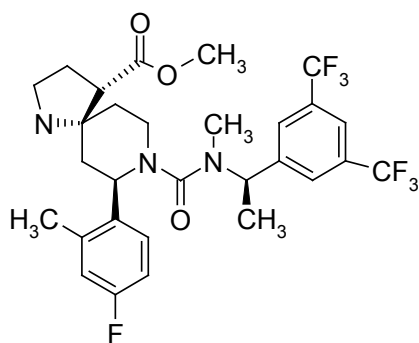
5 (5*R*,7*R*)-8-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-4-carboxilato de metilo



10 Se disolvió 2-[(2*R*,4*R*)-1-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-nitro-4-piperidinil]-butanodioato de dimetilo (intermediario 39, 250 mg, 0.368 mmol) en metanol (6 ml), y a esta solución se le añadió níquel de Raney<sup>®</sup>. La mezcla de reacción se dejó agitando bajo H<sub>2</sub> a 1 atmósfera por 3 horas. El sólido se filtró, y la solución se puso a reflujo por 2 horas. El disolvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (SP4, cartucho 25M, eluyente de 90%:10% a 70%:30% de Cy: EtOAc). El disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (70 mg, 0.113 mmol, 30.8% de rendimiento) como una mezcla de diastéromeros. UPLC: R<sub>t</sub>= 0.83 minutos, m/z= 618 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 41

15 (5*R*,7*R*)-8-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-4-carboxilato de metilo



20 Una solución de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (33.5 mg, 0.226 mmol) y (5*R*,7*R*)-8-[[[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-4-carboxilato de metilo (intermediario 40, 70 mg, 0.113 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en metanol (3 ml) y a la solución, enfriada hasta 0°C, se le añadió cianoborohidruro de sodio (28.5 mg, 0.454 mmol). Una solución de HCl 1.25M en MeOH se le añadió manteniendo el pH alrededor de 3 a 4, y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 2 horas. A la solución, se añadieron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron. El producto crudo se purificó por SP4 (cartucho 12M, eluyendo de 90%:10% a 50%:50% Cy:EtOAc). Se recogieron las fracciones relevantes, dando el compuesto del título (12 mg, 0.020 mmol, 17.54% de rendimiento) como un diastéromero individual.

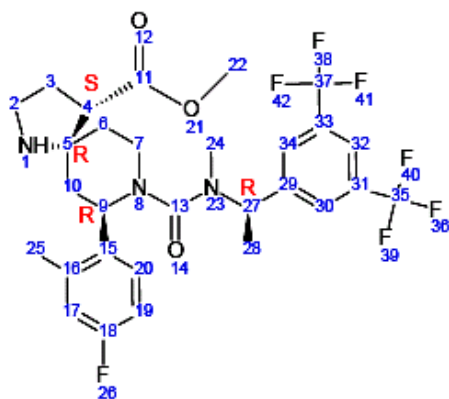
30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.13 (dd, 1 H) 6.89 (dd, 1 H) 6.76 (t, 1 H) 5.20 - 5.40



(m, 1 H) 4.43 (dd, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 3.01 - 3.10 (m, 1 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.45 - 2.55 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 1.85 - 2.05 (m, 2 H) 1.61 - 1.71 (m, 1 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 1.46 (d, 3 H) 1.38 - 1.50 (m, 1 H); a pesar del traslape de algunas señales (H10eq y H6eq), que causan información errónea, pudo asignarse la estereoquímica con base en los siguientes datos de NOE:

- 5 1. No se observó NOE de H4 con H9ax o H7ax, sugiriendo estereoquímica en 5 como se esquematiza.
2. Se observó NOE de H4/H10ax, indicando la posición del grupo carbonilo en la misma parte que C6 y C7 con respecto al plano de la pirrolidina, y confirmando la estereoquímica en 5 como se esquematiza.

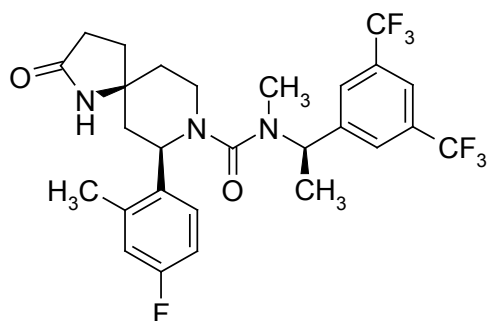
Se llevó a cabo también una verificación en el siguiente paso (véase el ejemplo 10), confirmando este resultado. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.



10

UPLC: Rt= 0.71 minutos, m/z= 604 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 42



15

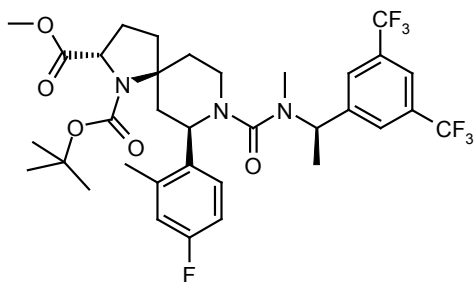
(5S,7R)-N-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida

20

Se disolvió (5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-carboxilato de fenilmetilo (intermediario 33, 70 mg, 0.101 mmol) en metanol (3 ml), y a la solución se le añadió Pd/C (10.74 mg, 10.09  $\mu$ mol). La suspensión se dejó agitando bajo atmósfera de N<sub>2</sub> por 30 minutos. El paladio se filtró y el disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (53.6 mg, 0.096 mmol, 95% de rendimiento); UPLC: Rt= 0.81 minutos, m/z= 560 [M+H]<sup>+</sup>; MS: m/z= 560 [M+H]<sup>+</sup> y 582 [M+Na]<sup>+</sup>.

Intermedio 43

(2S,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)-amino]carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 2-metilo



5 A una solución de (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 13, 12 g, 19.88 mmol) en diclorometano (DCM) seco (80 ml), se añadieron TEA (4.16 ml, 29.8 mmol) y entonces dicarbonato de di-*ter*-butilo (5.54 ml, 23.86 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (400 ml), y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando Biotage 65i como columna y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente, dando el compuesto del título (12.2 g, 17.43 mmol, rendimiento de 87.7%).

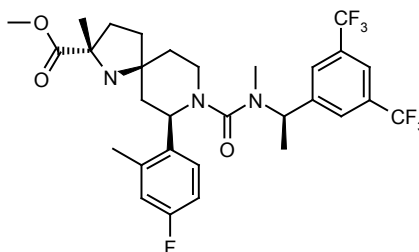
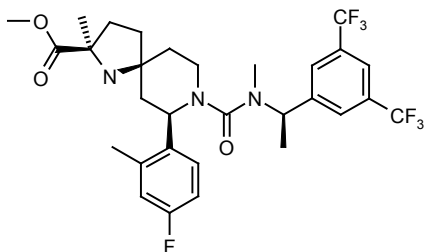
10 UPLC: Rt= 1.04 minutos, m/z 704 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 44

(2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo, e

Intermedio 45

15 (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)-amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo



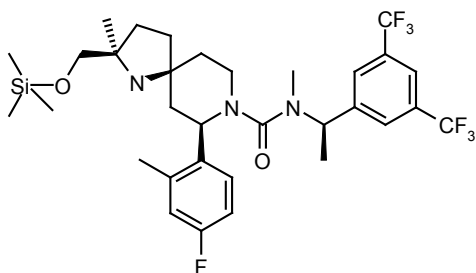
20 A una solución de (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletíl) 2-metilo (intermediario 43, 1 g, 1.421 mmol) en tetrahidrofurano (THF) seco (16 ml) a -78°C, se le añadió LiHMDS 1M en THF (2.132 ml, 2.132 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió entonces yodometano (0.355 ml, 5.68 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml), y la solución bajo agitación se enfrió hasta 0°C. Se añadió TFA (5 ml, 64.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 25 1.30 horas. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice usando un Biotage SNAP de 50 g como columna y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente, dando los compuestos del título:

30 Intermedio 44: 308 mg, 0.499 mmol, rendimiento de 35.1%. HPLC: Rt= 6.46 minutos; MS: m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>; e

Intermedio 45: 353 mg, 0.571 mmol, rendimiento de 40.2%; HPLC: Rt= 6.37 minutos; MS: m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 46

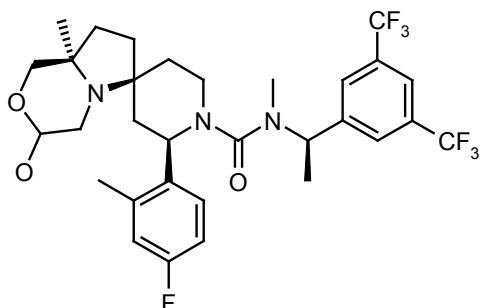
(2R,5S,7R)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,2-dimetil-2-[[trimetilsilil]oxi]metil]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida



- 5 A una solución de (2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (ejemplo 18, 80 mg, 0.136 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se le añadió TEA (0.021 ml, 0.149 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 5 minutos. Se añadió gota a gota TMS-Cl (0.026 ml, 0.204 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió agua (2 ml), y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (84 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LC/MS (condiciones de gradiente básicas): Rt= 4.205 min, m/z 662 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 47

- 10 (2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida

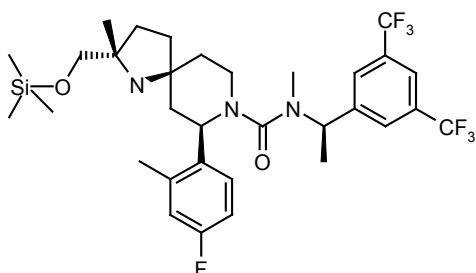


- 15 Se disolvió etanodial (0.218 ml, 1.904 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Una solución de (2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,2-dimetil-2-[[trimetilsilil]oxi]metil]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (intermediario 46, 84 mg, 0.127 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y entonces se le añadió cianoborohidruro de sodio (9.57 mg, 0.152 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (2 ml), y se removió acetonitrilo bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (84 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

20 UPLC: Rt= 0.78 minutos, m/z 632 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 48

(2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,2-dimetil-2-[[trimetilsilil]oxi]metil]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida

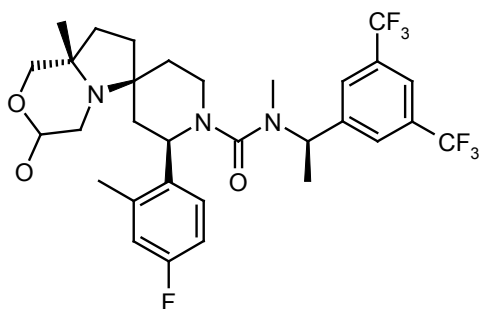


- 5 A una solución de (2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (ejemplo 19, 80 mg, 0.136 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se le añadió TEA (0.021 ml, 0.149 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 5 minutos. Se añadió gota a gota TMS-Cl (0.026 ml, 0.204 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió agua (2 ml), y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (88 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

LCMS (condiciones de gradiente básicas): Rt=4.205, m/z 662 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 49

- 10 (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida

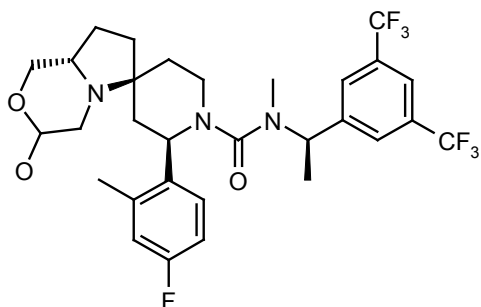


- 15 Se disolvió etanodial (0.229 ml, 1.995 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Una solución de (2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,2-dimetil-2-[[trimetilsilil]oxi]metil]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (intermediario 48, 88 mg, 0.133 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y entonces se le añadió cianoborohidruro de sodio (10.03 mg, 0.160 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (2 ml) y se removió el acetonitrilo bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (88 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

- 20 UPLC: Rt= 0.77 minutos, m/z 632 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 50

- (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida



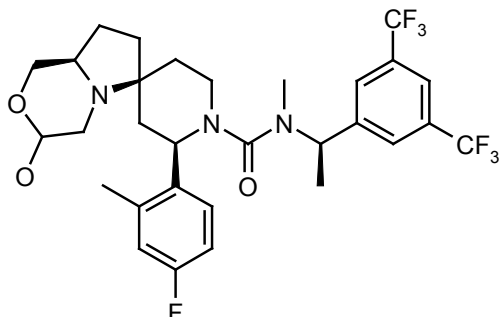
- 25 Se disolvió etanodial (0.299 ml, 2.61 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Una solución de (2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (ejemplo 26, 100 mg, 0.174 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y entonces se le añadió cianoborohidruro de sodio (13.10 mg, 0.208 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (2 ml) y se removió acetonitrilo bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (115 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

- 30 UPLC: Rt= 0.70 minutos, m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

UPLC: Rt= 0.70 minutos, m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 51

(2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida

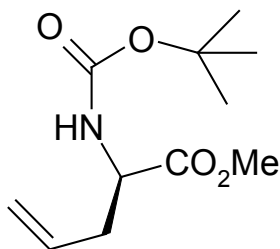


- 5 Se disolvió etanodial (0.299 ml, 2.61 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Una solución de (2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (ejemplo 24, 100 mg, 0.174 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y entonces se le añadió cianoborohidruro de sodio (13.10 mg, 0.208 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (2 ml) y se removió acetonitrilo bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (120 mg) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

UPLC: Rt= 0.71 minutos, m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 52

- 15 (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentenoato de metilo



- 20 A una suspensión de ácido (2R)-2-amino-4-pentenoico (6 g, 52.1 mmol, Aldrich) en metanol seco (60 ml) enfriado a 0°C por un baño de hielo bajo una atmósfera de argón, se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (7.61 ml, 104 mmol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna abajo de 10°C. El sólido se disolvió, y se dejó que la solución incolora homogénea alcanzara la temperatura ambiente, y se dejó agitando durante la noche.

La mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se diluyó en 1,4-dioxano (60.0 ml) y se añadió cuidadosamente solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada hasta alcanzar un pH básico y obtener la base libre (se obtuvo una solución homogénea clara). Se añadió en porciones dicarbonato de di-*ter*-butilo (14.52 ml, 62.5 mmol), y la mezcla se agitó por 20 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se precipitó cierta cantidad de sólido blanco.

- 25 Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo adicionalmente con EtOAc (200 ml), y finalmente las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (50 ml).

- 30 Después de desecación sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporación del disolvente, se recuperaron 16 g de material crudo como un aceite incoloro que se purificó con cromatografía de vaporización instantánea de SiO<sub>2</sub> (Biotage 65M), eluyendo con ciclohexano/AcOEt 9/1 (Rf=0.3). La evaporación de los materiales volátiles dio el compuesto del título (12 g, 52.3 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro.

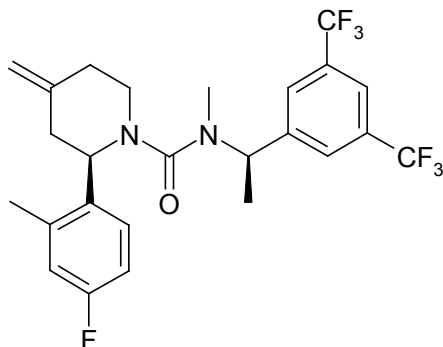
UPLC: Rt= 0.68 minutos, m/z= 230 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 5.53 - 5.84 (m, 1 H), 4.90 - 5.36 (m, 3 H), 4.27 - 4.53 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H),

2.31 - 2.77 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Intermedio 53

(2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-metiliden-1-piperidincarboxamida



- 5 A una solución de *ter*-butóxido de potasio (1.491 g, 12.89 mmol) en tetrahidrofurano (THF) seco (50 ml) bajo una atmósfera de argón, se le añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (4.60 g, 12.89 mmol), y la mezcla amarilla homogénea resultante se calentó a reflujo por 1 hora. La suspensión acuosa espesa se enfrió entonces a  $-15^{\circ}\text{C}$ , y una solución de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidincarboxamida (véase el documento WO0232867, 5 g, 9.91 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió gota a gota  
10 a la mezcla en aproximadamente 20 minutos, no permitiendo que la temperatura interna excediera los  $-10^{\circ}\text{C}$ . Al final de la adición, el color cambió a anaranjado, y después de 10 minutos, la temperatura del baño se elevó a  $0^{\circ}\text{C}$ . La reacción se dejó agitando a esta temperatura por 10 minutos, y entonces a temperatura ambiente por 1.5 horas.

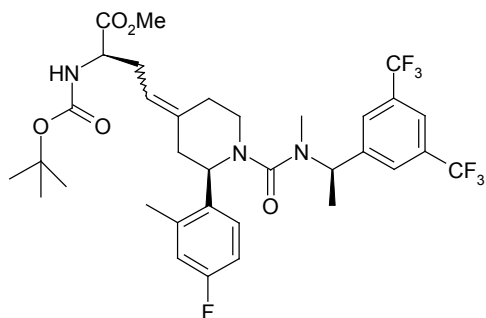
- La mezcla de reacción se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (30 ml)/agua (30 ml). Se recogió con AcOEt (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa uno se extrajo de nuevo con AcOEt (200 ml). La capa orgánica combinada se  
15 secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó hasta sequedad. El material crudo (12 g como un sólido amarillo pálido) se purificó por cromatografía de vaporización instantánea de  $\text{SiO}_2$  (Biotage 65i), eluyendo con ciclohexano/AcOEt de 95/5 a 85/15, para dar el compuesto del título (4.79 g, 9.53 mmol, 96% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido espeso.

UPLC: Rt 1.08 min,  $m/z=503$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7.79 (s, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 6.75 - 6.93 (m, 2 H), 5.41 - 5.54 (m, 1 H), 4.83 - 4.93 (m, 2 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 3.04 - 3.31 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 - 2.68 (m, 4 H), 1.54 (d, 3 H).

Intermedio 54

- 25 (2R,4E)-4-[(2R)-1-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)-amino)carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidiniliden]-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]butanoato de metilo como mezcla de E/Z



- Una solución de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-metiliden-1-piperidincarboxamida (intermediario 53, 3 g, 5.97 mmol) y (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]-4-pentenoato de metilo (4.11 g, 17.91 mmol) en diclorometano (DCM) desgasificado seco (24 ml), se añadió a un matraz de fondo  
30 redondo secado en la llama que contenía (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(o-isopropoxifenilmetil)en)rutenio, catalizador de segunda generación de Hoveyda-Grubbs (0.187 g, 0.299 mmol) bajo

una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de color verde se agitó y se calentó a reflujo por 30 horas (temperatura del lote = 47°C).

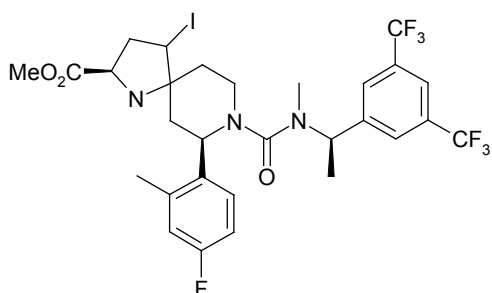
5 La mezcla de reacción se evaporó hasta un volumen pequeño, y se cargó en una columna de SiO<sub>2</sub>. La purificación eluyendo con ciclohexano/AcOEt de 8/2 a 7/3 dio, después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título como una espuma blanquecina (3.92 g, 5.57 mmol, 93% de rendimiento) como mezcla de isómeros E/Z.

UPLC: Rt=1.05 minutos, m/z=704 [M+H]<sup>+</sup>; y Rt=1.06 min, m/z=704 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 6.75 - 7.44 (m, 5 H), 3.74 - 5.55 (m, 5 H), 3.61 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.07 - 3.47 (m, 6 H), 1.46 - 1.58 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H).

Intermedio 55

10 (2R,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-yodo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo



Primer paso:

15 A una solución de (2R,4E)-4-[(2R)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidiniliden]-2-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoato de metilo (intermediario 54, 1.5 g, 2.132 mmol) en diclorometano (DCM) seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota TFA (5 ml, 64.9 mmol), y la solución se agitó a 0°C por 3 horas.

20 La mezcla se evaporó hasta sequedad sin calentamiento, y se trató entonces con solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (20 ml) y DCM (40 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa uno se extrajo de nuevo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad, para obtener un residuo crudo de 1.132 g como una espuma café pálido, usada sin más purificación en el siguiente paso de ciclización con yodo.

Segundo paso:

Al residuo crudo proveniente del paso 1, 1.132 g, en acetonitrilo seco (15 ml) bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente, se le añadió bicarbonato de sodio sólido (0.537 g, 6.39 mmol), seguido en porciones de yodo sólido (1.623 g, 6.39 mmol).

25 La mezcla se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente.

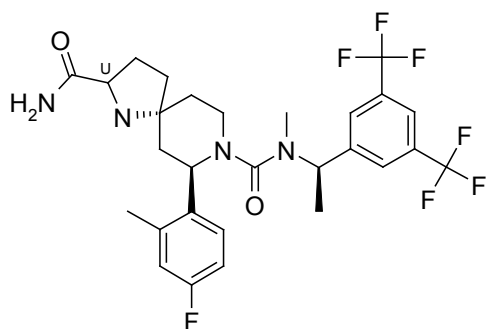
30 La mezcla se trató con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado acuoso (30 ml) y DCM (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa uno se extrajo de nuevo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad, hasta obtener un material crudo, 1.4 g, como un aceite amarillo pálido espeso, que se purificó por cromatografía de vaporización instantánea de SiO<sub>2</sub> eluyendo con ciclohexano/AcOEt de 9/1 a 1/1 para dar, después de la evaporación del material volátil, el compuesto del título (867 mg, 1.189 mmol, 55.8% de rendimiento; R<sub>f</sub> de la mancha=0.58 más R<sub>f</sub> de la mancha=0.51, ciclohexano/AcOEt 1/1).

UPLC: Rt=0.89 minutos, m/z=730 [M+H]<sup>+</sup>; Rt=0.9 minutos, m/z=730 [M+H]<sup>+</sup>; Rt=1.02 minutos, m/z=730 [M+H]<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.81 (s, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 - 6.92 (m, 2 H), 5.39 - 5.70 (m, 1 H), 3.82 - 4.79 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.77 - 3.43 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.64 - 2.20 (m, 6 H), 1.49 (s, 3 H).

Ejemplo 1

(5R,7R)-N<sup>8</sup>-{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (diasterómero 1)

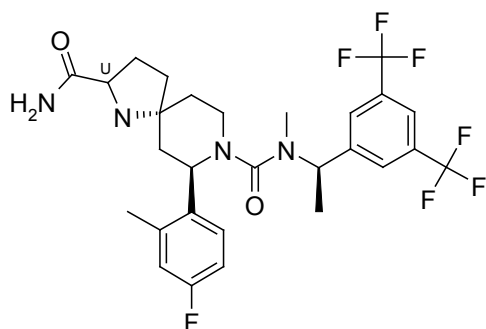


5 En un tubo sellado, una solución de (5R,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (diasterómero 1) (intermediario 7, 6 mg, 9.94  $\mu\text{mol}$ ) en amoníaco 7N en MeOH (5 ml, 35.0 mmol), se agitó a 25°C por 1 día, y entonces se dejó reposando por 2 días. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó dos veces en cartuchos de sílice (primera vez: de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH; segunda vez: EtOAc, y luego 97.5:2.5 DCM/NH<sub>3</sub> 0.5M en MeOH), para dar el compuesto del título (4.7 mg, 7.99  $\mu\text{mol}$ , 80% de rendimiento).

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.95 - 8.03 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 7.00 - 7.06 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 6.71 - 6.79 (m, 1 H) 5.27 - 5.38 (m, 1 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.16 - 3.25 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.67 - 2.84 (m, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 3 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 1.62 - 1.80 (m, 2 H) 1.38 - 1.58 (m, 8 H).

#### Ejemplo 2

(5R,7R)-N<sup>8</sup>-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (diasterómero 2)



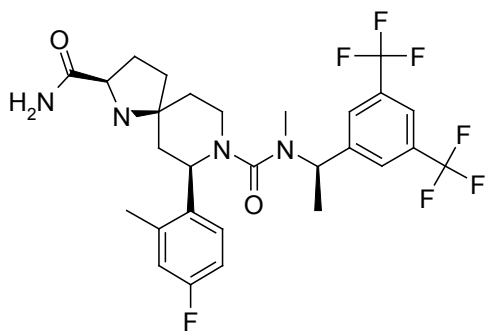
15 Una solución de (5R,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (diasterómero 2) (intermediario 8, 18 mg, 0.030 mmol) en amoníaco 7N en MeOH (5 ml, 35.0 mmol) se agitó a 25°C por 1 día, y entonces se dejó reposando por 2 días. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por medio de SCX y cartuchos de sílice (de 1:0 a 97.5:2.5 DCM/NH<sub>3</sub> 0.5 M en MeOH), para dar dos lotes del compuesto del título como un aceite incoloro (cantidad total: 14.9 mg, 0.025 mmol, 84% de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.90 - 8.08 (m, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 7.26 - 7.46 (m, 1 H) 7.04 - 7.23 (m, 2 H) 6.84 - 6.96 (m, 1 H) 6.69 - 6.80 (m, 1 H) 5.24 - 5.41 (m, 1 H) 4.31 - 4.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 1 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 2.61 - 2.87 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.92 - 2.10 (m, 1 H) 1.62 - 1.84 (m, 2 H) 1.38 - 1.60 (m, 8 H).

#### Ejemplo 3

(2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida



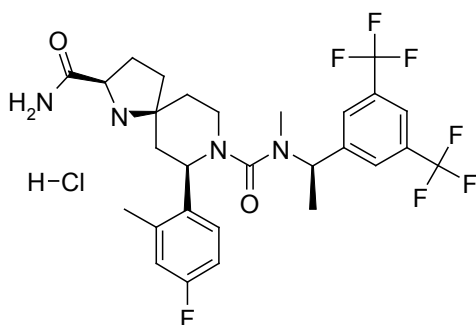


5 En un tubo sellado, una solución de (2R,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 12, 21.6 mg, 0.036 mmol) en amoníaco 7N en MeOH (5 ml, 35.0 mmol) se agitó a 25°C por 1 día. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó en un carucho de sílice (2 g) (primero EtOAc, y entonces 97.5:2.5 DCM/NH<sub>3</sub> 0.5 M en MeOH), para dar 17.8 mg del compuesto del título como una espuma blanca.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.28 (d, 1 H) 7.15 (dd, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 6.92 (dd, 1 H) 6.78 (t, 1 H) 5.31 (q, 1 H) 4.14 (dd, 1 H) 3.47 (t, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.76 (t, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 1.68 - 1.85 (m, 3 H) 1.52 - 1.68 (m, 3 H) 1.47 (d, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 1 H). El análisis por RMN reveló la presencia de una gran cantidad de DCM (~55% en p/p). HPLC: Rt 4.90 minutos. Este lote se usó directamente en el siguiente paso.

#### Ejemplo 4

Hidrocloruro de (2R,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida



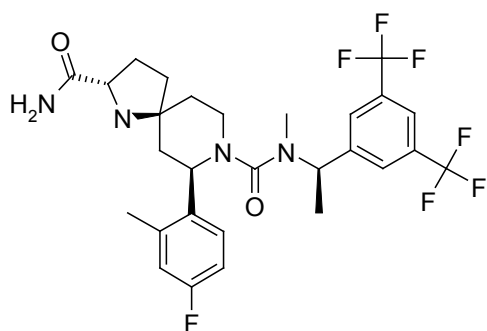
15 A una solución fría (0°C) de (2R,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 3, 16.9 mg) en éter dietílico (1 ml), se añadió gota a gota HCl 1N en éter dietílico (0.039 ml, 0.039 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. El disolvente se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (18.1 mg) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.29 (br. s., 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.16 (dd, 1 H) 6.96 (dd, 1 H) 6.78 - 6.91 (m, 1 H) 5.20 - 5.36 (m, 1 H) 4.07 - 4.39 (m, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.32 - 2.37 (m, 3 H) 1.78 - 2.20 (m, 7 H) 1.47 (d, 3 H). El análisis por RMN reveló la presencia de una gran cantidad de DCM (~20% en p/p). HPLC: Rt 4.89 minutos.

Este lote del compuesto del título se secó bajo vacío durante la noche a 40°C, para dar 14 mg.

#### 25 Ejemplo 5

(2S,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

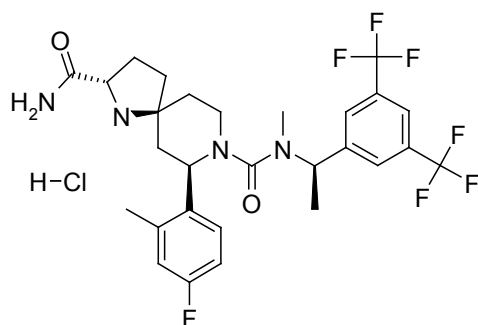


En un tubo sellado, una solución de (2S,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 13, 24.1 mg, 0.04 mmol) en amoníaco 7N en MeOH (5 ml, 35.0 mmol), se agitó a 25°C por 1 día. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó dos veces en cartuchos de sílice (2 g) (primera vez: con EtOAc, y entonces 97.5:2.5 DCM/NH<sub>3</sub> 0.5 M en MeOH, y segunda vez: de 98.75:1.25 a 95:5 DCM/NH<sub>3</sub> 0.5 M en MeOH), para dar el compuesto del título (22.5 mg, 0.038 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.92 - 8.05 (m, 1 H) 7.61 - 7.77 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 2 H) 6.73 - 6.83 (m, 1 H) 5.25 - 5.37 (m, 1 H) 4.08 - 4.20 (m, 1 H) 3.44 - 3.55 (m, 1 H) 3.26 - 3.38 (m, 1 H) 2.57 - 2.85 (m, 4 H) 2.26 - 2.36 (m, 3 H) 1.98 - 2.16 (m, 1 H) 1.41 - 1.82 (m, 10 H).

## Ejemplo 6

Hidrocloruro de (2S,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

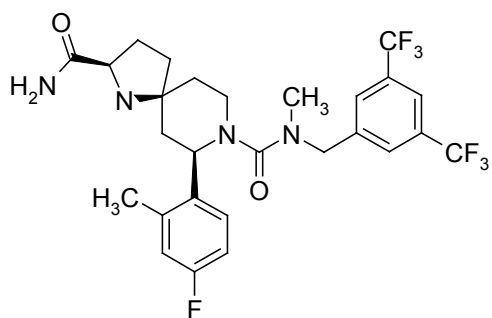


A una solución fría (0°C) de (2S,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 5, 21 mg, 0.036) en éter dietílico (1 ml), se le añadió HCl 1N en éter dietílico (60 µl, 0.060 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. El disolvente se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (23.8 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.61 - 8.07 (m, 5 H) 7.11 - 7.24 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 1 H) 5.23 - 5.34 (m, 1 H) 4.13 - 4.31 (m, 2 H) 3.26 - 3.47 (m, 1 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 2.70 - 2.79 (m, 3 H) 1.79 - 2.66 (m, 11 H) 1.38 - 1.54 (m, 3 H). Presencia de protones de ácido en la región entre 8.30 y 9.66 ppm.

## Ejemplo 7

(2R,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

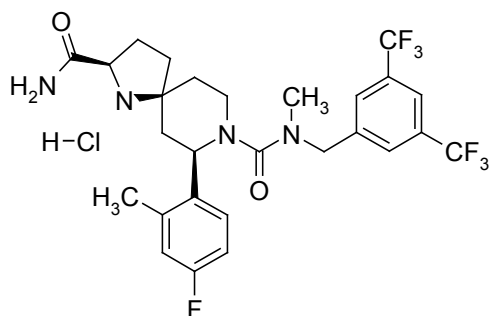


5 En un tubo sellado, una solución de (5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 22, 63 mg, 0.107 mmol) en solución de amoníaco 7 N en MeOH (5 ml, 35.0 mmol) se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea [cartucho de Si (5 g), de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH], para dar el compuesto del título (53.5 mg, 0.093 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.95 (s, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.92 (d, 1 H) 6.79 (t, 1 H) 4.65 (d, 1 H) 4.36 (d, 1 H) 4.15 (d, 1 H) 3.44 - 3.59 (m, 1 H) 3.38 (d, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.75 (t, 1 H) 2.65 (br. s., 1 H) 2.33 (s, 3 H) 1.99 - 2.21 (m, 1 H) 1.51 - 1.93 (m, 6 H) 1.45 (t, 1 H); HPLC: Rt 4.88 minutos; MS:  $m/z$  = 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 8

Hidrocloruro de (2R,5S,7R)- $N^B$ -[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^B$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

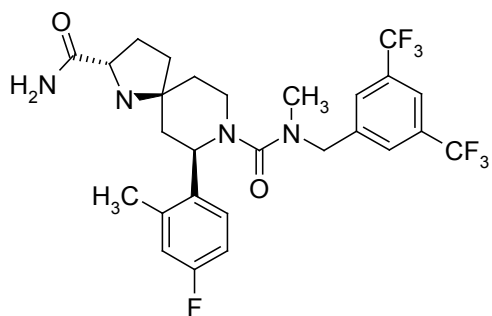


15 A una solución de (2R,5S,7R)- $N^B$ -[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^B$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 7, 45.5 mg, 0.079 mmol) en éter dietílico (1 ml), se le añadió HCl 1M en Et<sub>2</sub>O (0.107 ml, 0.107 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. El disolvente se evaporó, para dar el compuesto del título (40 mg, 0.065 mmol, 82% de rendimiento) como una espuma blanca.

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.49 - 9.85 (m, 1 H) 8.36 - 8.60 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.16 - 7.27 (m, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 6.84 (t, 1 H) 4.65 (d, 1 H) 4.35 (d, 1 H) 4.24 - 4.32 (m, 1 H) 4.20 (dd, 1 H) 3.47 (d, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 2.79 (t, 1 H) 2.41 - 2.57 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 1.75 - 2.23 (m, 7 H); HPLC: Rt 4.84 minutos (base libre); MS:  $m/z$  = 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (base libre).

## Ejemplo 9

25 (2S,5S,7R)- $N^B$ -[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^B$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

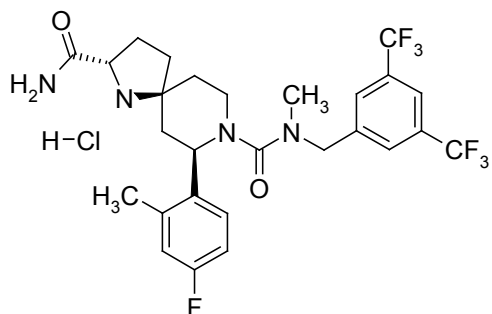


5 En un tubo sellado, una solución de (2S,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 23, 80 mg, 0.136 mmol) en amoniaco metanólico 7 M (5 ml, 35.0 mmol), se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho de Si, 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH), para dar el compuesto del título (74.4 mg, 0.129 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco.

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.95 (s, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 6.84 - 6.97 (m, 2 H) 6.78 (t, 1 H) 4.63 (d, 1 H) 4.34 (d, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.76 (t, 1 H) 2.65 (br. s., 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.01 - 2.16 (m, 1 H) 1.38 - 1.85 (m, 7 H); HPLC: Rt= 4.91 minutos; MS: m/z= 575 [M+H] $^+$  y 597 [M+Na] $^+$ .

## Ejemplo 10

Hidrocloruro de (2S,5S,7R)- $N^8$ -[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^8$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

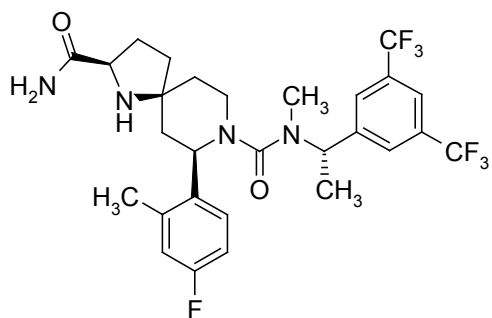


15 A una solución de (2S,5S,7R)- $N^8$ -[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^8$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 9, 66 mg, 0.115 mmol) en éter dietílico (1 ml) se le añadió HCl 1M en Et $_2$ O (0.2 ml, 0.200 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. El disolvente se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (61.7 mg, 0.101 mmol, 88% de rendimiento).

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.50 - 9.86 (m, 1 H) 8.25 - 8.50 (m, 1 H) 7.87 - 8.01 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.60 (s, 2 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 4.58 - 4.70 (m, 1 H) 4.31 - 4.43 (m, 1 H) 4.13 - 4.30 (m, 2 H) 3.42 - 3.54 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 1.74 - 2.67 (m, 11 H). HPLC: Rt= 4.82 minutos (base libre); MS: m/z= 575 [M+H] $^+$  y 597 [M+Na] $^+$  (base libre).

## Ejemplo 11

25 (2R,5S,7R)- $N^8$ -{(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^8$ -metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

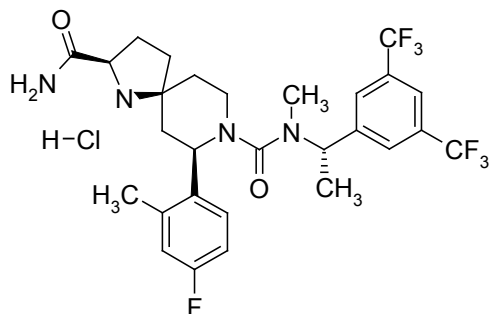


5 En un tubo sellado, una solución de (2*R*,5*S*,7*R*)-8-(((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 28, 90 mg, 0.149 mmol) en amoníaco metanólico 7*M* (5 ml, 35.0 mmol), se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho de Si, 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH), para dar el compuesto del título (63.3 mg, 0.108 mmol, 72.1% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.93 (s, 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H) 6.90 (d, 1 H) 6.76 (t, 1 H) 5.27 - 5.43 (m, 1 H) 4.14 (d, 1 H) 3.41 - 3.56 (m, 1 H) 3.23 - 3.39 (m, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 2.72 (t, 1 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 1.53 - 1.87 (m, 6 H) 1.49 (d, 3 H) 1.42 (t, 1 H); HPLC: pico en Rt= 4.91 minutos; MS: m/z= 589 [M+H]<sup>+</sup> y 611 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 12

Hidrocloruro de (2*R*,5*S*,7*R*)-*N*<sup>8</sup>-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

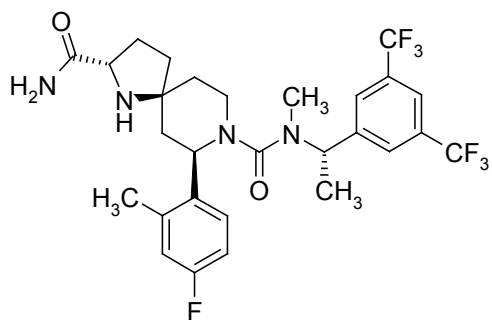


15 A una solución de (2*R*,5*S*,7*R*)-*N*<sup>8</sup>-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 11, 54 mg, 0.092 mmol) en éter dietílico (1 ml), se le añadió HCl 1*M* en Et<sub>2</sub>O (200 μL, 0.200 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Entonces, el disolvente se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (57.4 mg, 0.091 mmol, 99% de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 - 9.68 (m, 1 H) 8.35 - 8.60 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.11 - 7.25 (m, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.80 (t, 1 H) 5.28 - 5.39 (m, 1 H) 4.13 - 4.35 (m, 2 H) 3.44 (d, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.77 (t, 1 H) 2.40 - 2.59 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 1.75 - 2.21 (m, 7 H) 1.50 (d, 3 H); HPLC: Rt= 4.95 minutos (base libre); MS: m/z= 589 [M+H]<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 13

25 (2*S*,5*S*,7*R*)-*N*<sup>8</sup>-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

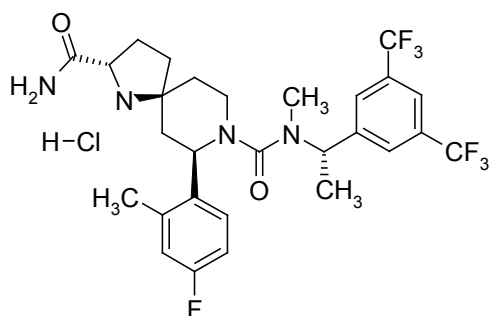


5 En un tubo sellado, una solución de (2S,5S,7R)-8-(((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 29, 80 mg, 0.133 mmol) en amoniaco metanólico 7M (5 ml, 35.0 mmol), se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (cartucho de Si, 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH), para dar el compuesto del título (76.1 mg, 0.129 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 6.84 - 6.96 (m, 2 H) 6.71 - 6.81 (m, 1 H) 5.30 - 5.40 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 1 H) 2.83 (s, 3 H) 2.59 - 2.78 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 1.42 - 1.85 (m, 10 H). HPLC: Rt= 4.91 minutos; MS: m/z=589 [M+H]<sup>+</sup> y 611 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

Hidrocioruro de (2S,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-(((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida

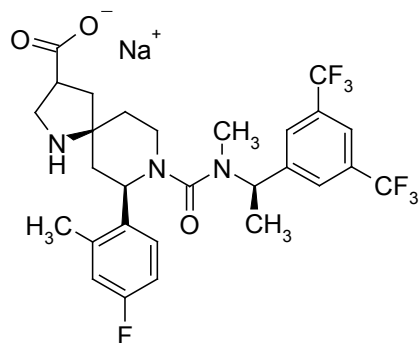


15 A una solución de (2S,5S,7R)-*N*<sup>8</sup>-(((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida (ejemplo 13, 67 mg, 0.113 mmol) en éter dietílico (1 ml) se le añadió HCl 1M en Et<sub>2</sub>O (200 μl, 0.200 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Entonces, el disolvente se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (68.2 mg, 0.109 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.67 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 7.87 - 8.00 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.55 (s, 2 H) 7.13 - 7.32 (m, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.76 - 6.89 (m, 1 H) 5.25 - 5.43 (m, 1 H) 4.07 - 4.38 (m, 2 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 2.71 - 2.91 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 1.78 - 2.58 (m, 8 H) 1.50 (d, 3 H); HPLC: Rt= 4.93 minutos (base libre); MS: pico en m/z=589 [M+H]<sup>+</sup> y 611 [M+Na]<sup>+</sup> (base libre).

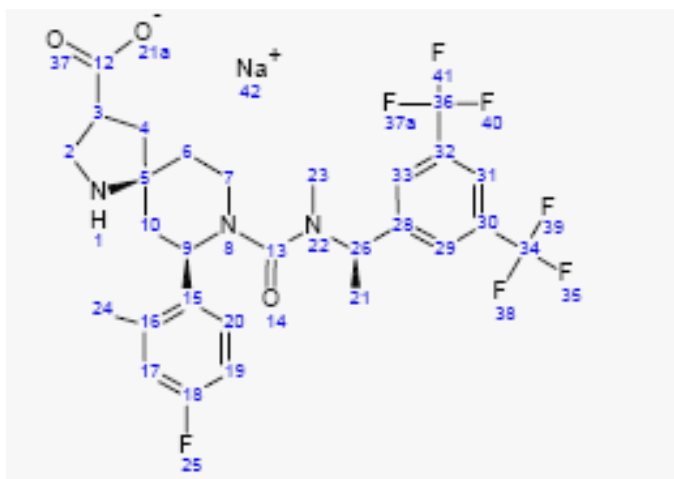
#### 25 Ejemplo 15

(5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de sodio



5 Se disolvió (5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-3-carboxilato de metilo (intermediario 36, 22 mg, 0.036 mmol) en metanol (1 ml), y a esta solución se le añadió NaOH (1.604 mg, 0.040 mmol) en agua (0.2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la solución se calentó a 45°C por 12 horas más. Los disolventes se removieron al vacío, el residuo se lavó varias veces con Et<sub>2</sub>O y el sólido se secó bajo vacío, dando el compuesto del título (20.3 mg, 0.033 mmol, 91% de rendimiento) como una mezcla de diasterómeros, proporción estimada, aproximadamente 2: 1.

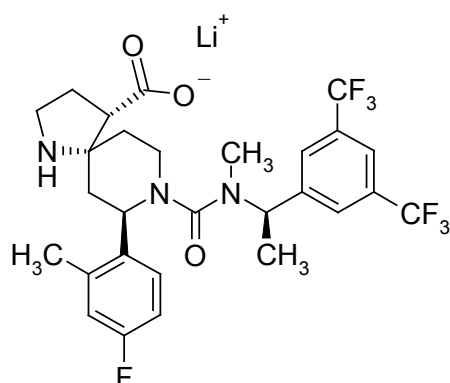
10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.04 - 7.22 (m, 1 H) 6.85 - 6.98 (m, 1 H) 6.66 - 6.82 (m, 1 H) 5.20 - 5.43 (m, 1 H) 4.06 - 4.25 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.55 - 3.57 (m, 5 H) 2.33 (s, 3 H) 1.46 (d, 3 H) 1.06 - 2.06 (m, 6 H).



HPLC: dos picos cercanos, Rt= 4.94 y 4.99 minutos; UPLC: Rt= 0.66 minutos (pico largo), m/z= 590 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 16

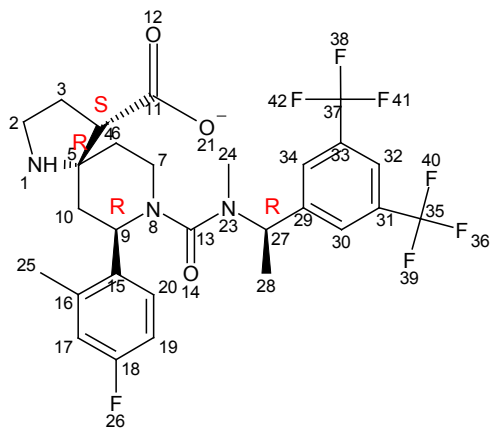
(4S,5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]-carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-4-carboxilato de litio



- 5 Se disolvió (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-4-carboxilato de metilo (intermediario 41, 12 mg, 0.020 mmol) en metanol (0.3 ml) y agua (0.3 ml). A la mezcla se le añadió LiOH acuoso (0.918 mg, 0.022 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche a 50°C. A la solución se le añadió tetrahidrofurano (THF) (0.3 ml), y se calentó a 70°C por 1 hora más. El disolvente se removió al vacío, dando el compuesto del título (11.2 mg, 0.019 mmol, 96% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.98 (s, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 6.69 - 6.79 (m, 1 H) 5.25 - 5.38 (m, 1 H) 4.43 (d, 1 H) 2.98 - 3.23 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.60 - 2.92 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 1.56 - 2.04 (m, 5 H) 1.48 (d, 3 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.33 (d, 1 H). Estereoquímica consistente con los siguientes datos:

- 10 1. sin NOE con H9ax ni H7ax, sugiriendo estereoquímica en 5, como se esquematiza.  
2. NOE observado en H4/H10ax y H4/H10eq, indicando estereoquímica en 4 y confirmando la estereoquímica en 5. La numeración de átomos mostrada en la siguiente estructura solo se incluye para correlación con los datos de RMN.

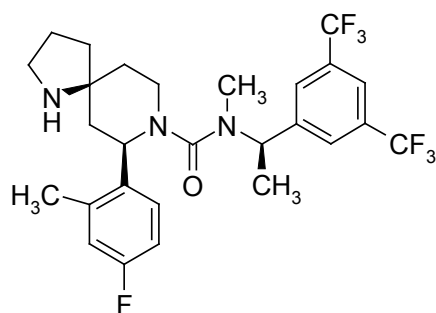


- 15 UPLC: Rt= 0.67 minutos, m/z= 590 [M-Li+2H] $^+$ .

Ejemplo 17

(5S,7R)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida





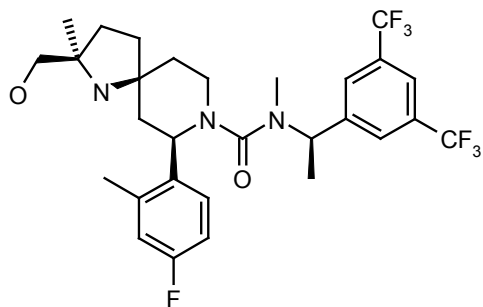
Una solución de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (5.39 mg, 0.036 mmol) y (5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (intermediario 42, 17 mg, 0.030 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se agitó a temperatura ambiente por 3 horas.

5 La mezcla se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y a esta solución, enfriada hasta  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió cianoborohidruro de sodio (5.73 mg, 0.091 mmol). Se añadió una solución de HCl 1.25 M en MeOH manteniendo el pH alrededor de 3 a 4, y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. A la solución, se añadieron solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un tubo separador de fases y se concentraron. El producto crudo se purificó por SP4 (cartucho 12M; eluyendo de 90%:10% a 50%:50% Cy:EtOAc). Se recogieron las fracciones relevantes, dando el compuesto del título (13 mg, 0.024 mmol, 78% de rendimiento).

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.01 (s, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 6.94 (dd, 1 H) 6.83 (t, 1 H) 5.20 - 5.41 (m, 1 H) 4.02 - 4.27 (m, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 2.86 (t, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 1.59 - 2.19 (m, 8 H) 1.47 (d, 3 H); UPLC: Rt= 0.68 minutos,  $m/z$ = 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HPLC: Rt= 5.67 minutos.

Ejemplo 18

(2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida



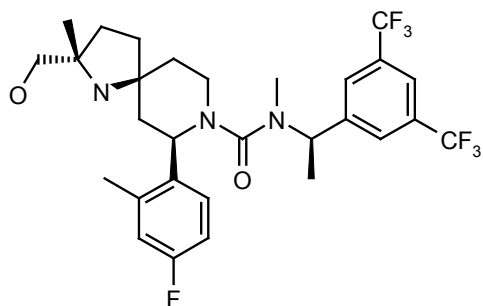
20 A una solución de (2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 44, 69 mg, 0.112 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió borohidruro de litio (0.164 ml, 0.335 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno por 3 días. Los materiales volátiles se evaporaron al vacío, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml)/HCl 1N en agua (3 ml). Después de 1 hora de agitación, los disolventes combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando un Biotage SNAP de 10 g como columna y diclorometano/metanol 95:5 como eluyente, dando el compuesto del título (28 mg, 0.047 mmol, rendimiento de 66.8%).

30 H-RMN (500 Mhz)  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$  ppm 7.80 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 5.3 (q, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.18-3.25 (s, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 4H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.08 (s, 3H).

UPLC: Rt 0.73 minutos,  $m/z$  590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 19

(2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida



5

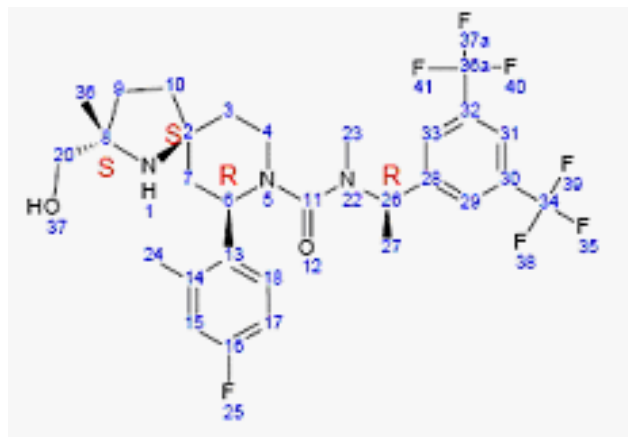
A una solución de (2S,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 45, 72.9 mg, 0.118 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 ml) a 0°C, se le añadió borohidruro de litio (0.174 ml, 0.354 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno por 3 días. Los materiales volátiles se evaporaron al vacío, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml)/HCl 1N en agua (3 ml). Después de 1 hora de agitación, los disolventes combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 ml), y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando un Biotage SNAP de 10 g como columna y diclorometano/metanol 95:5 como eluyente, dando el compuesto del título (39.8 mg, 0.068 mmol, rendimiento de 57.2%).

10

15

H-RMN (500 Mhz) DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 5.50 (q, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.13 (s, 3H).

Correlación dipolar entre Me-36 y H-3 eq.

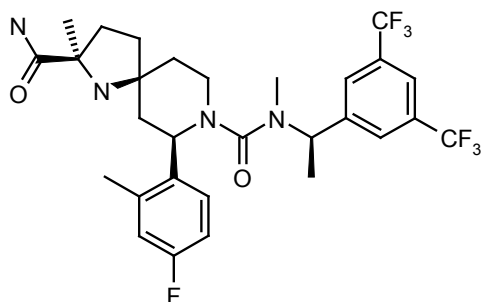


20

UPLC: Rt 0.72 minutos, m/z 590 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

(2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida



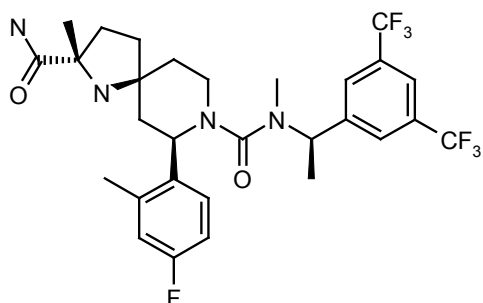
5 En un tubo sellado, una solución de (2R,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 44, 70 mg, 0.113 mmol) en amoníaco metanólico 7N (5 ml, 35.0 mmol), se agitó a 40°C por 5 días por PLS. Los materiales volátiles se removieron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice usando un SNAP de 10 g como columna y diclorometano/metanol 98:2 como eluyente, dando el compuesto del título (38 mg, 0.063 mmol, rendimiento de 55.7%).

10 H-RMN (400 Mhz) DMSO- $d_6$   $\delta$  ppm 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 5.32 (q, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.42 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.21 (s, 3H).

HPLC: Rt= 6.16 minutos

Ejemplo 21

(2S,5S,7R)- $N^8$ -(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)- $N^8$ ,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida



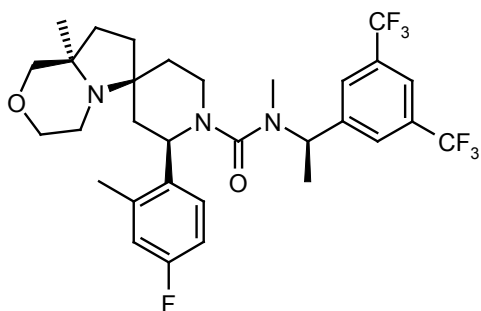
15 En un tubo sellado, una solución de (2S,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 45, 75 mg, 0.121 mmol) en amoníaco metanólico 7N (5 ml, 35.0 mmol) se agitó a 40°C por 5 días por PLS. Los materiales volátiles se removieron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice usando un SNAP de 10 g como columna y diclorometano/metanol 98:2 como eluyente, dando el compuesto del título (27 mg, 0.45 mmol, rendimiento de 37.2%).

20 H-RMN (400 Mhz) DMSO- $d_6$   $\delta$  ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 5.33 (q, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (bs, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (dd, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 4H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.26 (s, 3H).

25 HPLC: Rt= 6.18 minutos.

Ejemplo 22

(2R,4S,8a'R)-N-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin]-1-carboxamida



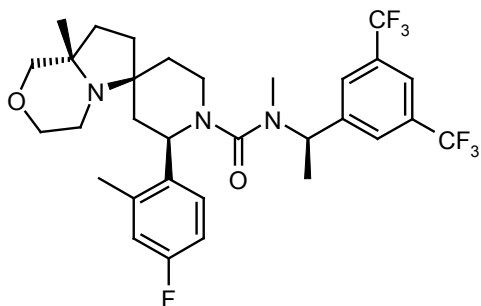
Se disolvió (2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida (intermediario 47, 67 mg, 0.106 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se añadieron dietil eterato de trifluoruro de boro (0.016 ml, 0.127 mmol) y trietilsilano (0.068 ml, 0.424 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas por 40 minutos. La mezcla se lavó con agua (3 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre cartucho de SPE NH2 de 10 g como columna, y ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, dando el compuesto del título (28.5 mg, 0.046 mmol, rendimiento de 43.4%).

10 H-RMN (400 Mhz) DMSO- $d_6$   $\delta$  ppm 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.11-7.21 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 5.29-2.43 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.57-2.91 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.03 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.12-1.91 (m, 6H), 1.47 (d, 3H), 1.04 (s, 3H).

HPLC: Rt= 6.00 minutos, m/z 616 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 23

15 (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida



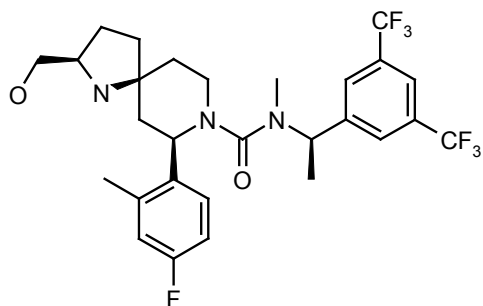
Se disolvió (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida (intermediario 49, 66 mg, 0.104 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se añadieron dietil eterato de trifluoruro de boro (0.017 ml, 0.136 mmol) y trietilsilano (0.050 ml, 0.313 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas por 25 minutos. La mezcla se lavó con agua (3 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre cartucho de SPE NH2 de 10 g como columna y ciclohexano/acetato de etilo 9:1 a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, dando el compuesto del título (20 mg, 0.032 mmol, rendimiento de 30.7%).

20 H-RMN (500 Mhz) DMSO- $d_6$   $\delta$  ppm 7.80 (s, 1H), 7.57-7.73 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.57-6.77 (m, 2H), 5.35-5.43 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.32-1.38 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).

30 UPLC: Rt= 0.76 minutos, m/z 616 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 24

(2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida



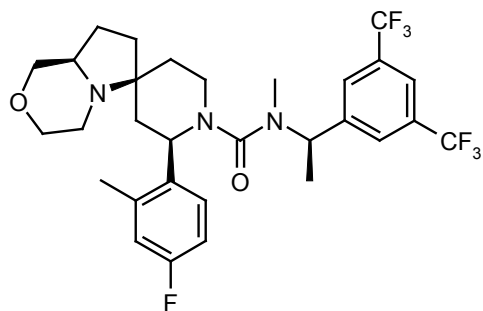
5 A una solución de (2R,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 12, 350 mg, 0.580 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) a 0°C, se le añadió borohidruro de litio (0.568 ml, 1.160 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Los materiales volátiles se evaporaron al vacío, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml)/HCl 1N en agua (4 ml). Después de 1 hora de agitación, los disolventes combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando un Biotage 12+M como columna y diclorometano/metanol 95:5 como eluyente, dando el compuesto del título (160 mg, 0.278 mmol, rendimiento de 47.9%).

10 H-RMN (400 Mhz) DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 5.32 (q, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 3H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.92 (m, 3H), 1.34-1.67 (m, 5H), 1.48 (d, 3H).

15 HPLC: Rt= 6.56 minutos; MS: m/z 576 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

(2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida



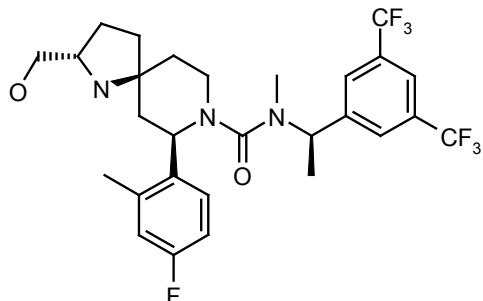
20 Se disolvió (2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida (intermediario 51, 120 mg, 0.194 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se añadieron dietil eterato de trifluoruro de boro (0.029 ml, 0.233 mmol) y trietilsilano (0.124 ml, 0.777 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas por 50 minutos. La mezcla se lavó con agua (3 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre cartucho de SPE NH<sub>2</sub> de 10 g como columna y ciclohexano/acetato de etilo 9:1 a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, dando el compuesto del título (31 mg, 0.051 mmol, rendimiento de 26.3%).

25 H-RMN (400 Mhz) DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.78 (td, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.19-3.42 (m, 2H), 3.00 (t, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.98 (td, 1H), 1.53-1.90 (m, 4H), 1.48 (d, 3H), 1.09-1.43 (m, 3H).

30 LC/MS (condiciones de gradiente ácidas): Rt= 2.066 minutos, m/z 602 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26

(2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida

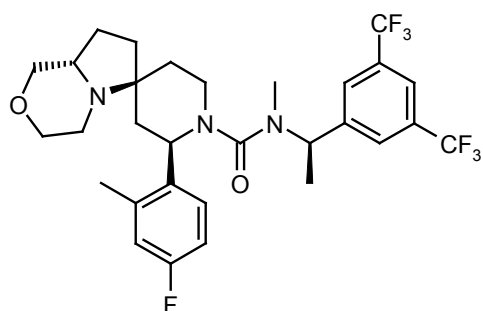


- 5 A una solución de (2S,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)(metil)amino)carbonil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de metilo (intermediario 13, 350 mg, 0.580 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (7 ml) a 0°C se le añadió borohidruro de litio (0.568 ml, 1.160 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno por 3 días. Los materiales volátiles se evaporaron al vacío, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml)/HCl 1N en agua (3 ml). Después de 1 hora de agitación, los
- 10 disolventes combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando un Biotage SNAP de 10 g como columna y diclorometano/metanol 98:2 como eluyente, dando el compuesto del título (110 mg, 0.191 mmol, rendimiento de 33.0%).
- 15 H-RMN (400 Mhz) DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 5.33 (q, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.48 (d, 3H).

HPLC: Rt= 6.53 minutos; MS: m/z 576 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

- 20 (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida



- Se disolvió (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3'-hidroxi-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida (intermediario 50, 115 mg, 0.186 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se añadieron dietil eterato de trifluoruro de boro (0.022 ml, 0.223 mmol) y trietilsilano (0.119 ml, 0.745 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas por 50 minutos. La mezcla se lavó con agua (3 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre cartucho de SPE NH<sub>2</sub> de 10 g como columna y ciclohexano/acetato de etilo 9:1 a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, dando el compuesto del título (21 mg, 0.035 mmol, rendimiento de
- 25 26.3%).
- 30 H-RMN (400 Mhz) DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.68-6.84 (m, 1H), 5.36 (q, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.99 (t, 1H), 2.81 (1H), 2.75 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57-1.89 (m, 5H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.09-1.35 (m, 2H).

UPLC: Rt= 0.70 minutos, m/z 602 [M+H]<sup>+</sup>.

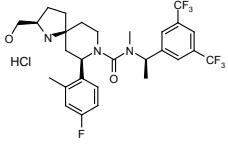
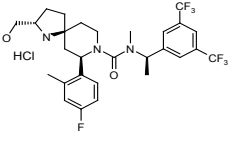
Formación de sal hidrocioruro (resumida en la tabla 1)

Procedimiento general:

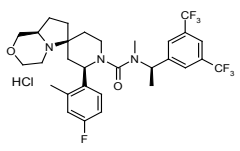
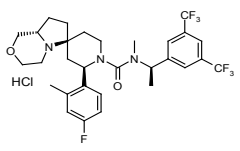
- 5 A una solución de la base libre en éter dietílico se le añadió HCl 1N en éter dietílico (1.1-2.0 eq). El disolvente se removió bajo vacío, y el residuo se trituró en éter dietílico o n-pentano, para dar la sal hidrocioruro correspondiente.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos	Ejemplo de base libre
28		hidrocioruro de (2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida	HPLC: Rt= 6.39 minutos MS: m/z 590 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	18
29		hidrocioruro de (2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida	HPLC: Rt= 6.37 minutos MS: m/z 590 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	19
30		hidrocioruro de (2R,5S,7R)-N~8~-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N~8~,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida	HPLC: Rt= 6.24 minutos MS: m/z 603 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	20
31		hidrocioruro de (2S,5S,7R)-N~8~-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N~8~,2-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2,8-dicarboxamida	HPLC: Rt= 6.24 minutos MS: m/z 603 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	21
32		hidrocioruro de (2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida	UPLC: Rt 0.78 minutos, m/z 616 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	22
33		hidrocioruro de (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida	HPLC: Rt= 5.42 minutos MS: m/z 616 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	23

34		<p>hidrocloruro de (2S,5S,7R)-N-          {(1R)-1-[3,5-          bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-          fluoro-2-metilfenil)-2-          (hidroximetil)-N-metil-1,8-          diazaespiro[4.5]decan-8-          carboxamida</p>	<p>H-RMN (400          Mhz) DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>          δ ppm 9.21-9.40          (m, 1H), 8.61-          8.76 (m, 1H),          8.01 (s, 1H),          7.71 (s, 2H),          7.18 (dd, 1H),          6.97 (dd, 1H),          6.79-6.91 (m,          1H), 5.29 (q,          1H), 4.23 (dd,          1H), 3.67-3.75          (m, 1H), 3.56-          3.69 (m, 2H),          3.38-3.45 (m,          1H), 2.79-2.93          (m, 1H), 2.77 (s,          3H), 2.37 (s,          3H), 1.69-2.24          (m, 8H), 1.48 (d,          3H).</p> <p>HPLC: Rt= 6.64          minutos</p> <p>MS: m/z 576 [M          (base libre)+H]<sup>+</sup></p>	24
35		<p>hidrocloruro de (2S,5S,7R)-N-          {(1R)-1-[3,5-          bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-          fluoro-2-metilfenil)-2-          (hidroximetil)-N-metil-1,8-          diazaespiro[4.5]decan-8-          carboxamida</p>	<p>H-RMN (400          Mhz) DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>          δ ppm 9.27-9.40          (m, 1H), 8.44-          8.56 (m, 1H),          8.02 (s, 1H),          7.71 (s, 2H),          7.19 (dd, 1H),          6.96 (dd, 1H),          6.82-6.90 (m,          1H), 5.30 (q,          1H), 4.18-4.25          (m, 1H), 3.70          (bs, 1H), 3.60-          3.70 (m, 1H),          3.53-3.62 (m,          1H), 3.35-3.52          (m, 1H), 2.85-          2.96 (m, 1H),          2.77 (s, 3H),          2.35 (s, 3H),          1.87-2.22 (m,          7H), 1.74-1.87          (m, 1H), 1.47 (d,          3H).</p> <p>HPLC: Rt= 6.57          minutos</p> <p>MS: m/z 576 [M          (base libre)+H]<sup>+</sup></p>	26



36		hidrocloruro de (2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida	LC/MS (condiciones de gradiente ácidas): Rt= 2.014 minutos, m/z 602 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	25
37		hidrocloruro de (2R,4S,8a'S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-spiro[piperidin-4,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin]-1-carboxamida	UPLC: Rt 0.70 minutos, m/z 602 [M (base libre)+H] <sup>+</sup>	27

#### Datos biológicos

Los compuestos de la invención pueden ponerse a prueba para actividad biológica *in vitro*, de acuerdo con las siguientes pruebas:

##### 5 A) Medición de la afinidad de unión de NK

La afinidad de unión de NK1 de los compuestos de la invención, se determinó usando la siguiente prueba de unión con filtración usando [<sup>3</sup>H]-GR205171 como radioligando para el receptor NK1 humano expresado establemente en células CHO (células de ovario de hámster chino) (véase C. Griffante *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 2006, 148, 39-45; H. M. Sarau *et al.*, *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics* 2000, 295(1), 373-381; y D. T. Beattie *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 1995, 116, 3149-3157).

Células CHO que expresan establemente el receptor NK1 de neurocinina clonado humano, se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco/F12 de Ham (DMEM/F12 de Ham) complementado con suero de bovino fetal a 10% y L-glutamina 2 mM. Las células se mantuvieron en CO<sub>2</sub> al 5% en una incubadora humidificada a 37°C. Las células se cosecharon a confluencia con PBS/EDTA (5 mM), y entonces fueron transformadas a pellas por centrifugación (1000 g, 8 minutos, 4°C). Para preparar las membranas, se homogenizaron pellas de células en 10 volúmenes de amortiguador de preparación de membrana, y se centrifugaron (48,000 g, 20 minutos, 4°C). Las membranas se resuspendieron entonces como alícuotas de 500 µL y se almacenaron a -80°C hasta su uso.

Se llevó a cabo la prueba de unión en placas de polipropileno profundas de 96 pocillos (Whatman) en un volumen de 400 µl que consistía de 100 µl de amortiguador de incubación (conteniendo HEPES 50 mM, pH 7.4, MnCl<sub>2</sub> 3 mM y BSA a 0.02%), 4 µl de DMSO (unión total) o concentraciones crecientes de los compuestos de la invención disueltos en DMSO (concentración final de 1 pM-1 µM), 100 µl del radioligando [<sup>3</sup>H]-GR205171 (concentración final de 0.2 nM) en amortiguador de incubación y 200 µl de suspensión de membranas de células NK1-CHO humanas (4 µg/ml final) en amortiguador de incubación. Se definió la unión no específica por la adición de GR205171 1 µM no marcado. La incubación procedió a temperatura ambiente por 60 minutos. La reacción se interrumpió por filtración rápida a través de placas de filtración GF/C pre-remojadas en polietilénimina (PEI) a 0.5%, seguida de 3 lavados con 1 ml de NaCl a 0.9% enfriado en hielo usando una cosechadora de células (Perkin-Elmer). Las placas de filtración se secaron y se hizo el conteo de la radiactividad retenida en un Top Count (Perkin-Elmer).

Se determinó la unión específica restando la unión total de la unión no específica, la cual se evaluó como la unión en presencia de GR205171 1 µM. El por ciento de inhibición de la unión específica se determinó para cada concentración de los compuestos de la invención, y se obtuvo la CI<sub>50</sub>, definida como la concentración requerida para inhibir 50% de la unión específica, a partir de curvas de respuesta a la concentración. El valor de afinidad se expresó como el logaritmo negativo de la constante de inhibición (pKi), y se calculó a partir de la CI<sub>50</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff que usa la constante de disociación (K<sub>D</sub>) del radioligando y su concentración en la prueba.

##### 35 B) Medición de la potencia funcional de NK

Los compuestos de la invención se caracterizaron además en una prueba funcional usando la tecnología FLIPR para la determinación de su efecto para inhibir la liberación de calcio intracelular inducida por la interacción de los receptores NK con sus ligandos respectivos. Se usaron en los estudios células U2OS humanas transducidas transitoriamente con virus BacMam recombinante que expresan receptores NK1, NK2 y NK3 humanos (véase J. P. Condreay *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96(1): 127-132). En resumen, se cosecharon células U2OS de matraces de cultivo de tejidos, se resuspendieron a una densidad de células de 200-300K/ml, y se mezclaron con virus BacMam recombinante que posee el gen de NRK a una relación virus/célula de 1% (en v/v). Se sembraron

entonces 10K-15K de células/pocillo en una placa bio-one Greiner de 384 pocillos en medio de cultivo (DMEM con FBS a 10%), y se incubaron durante la noche en CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C. Después de la aspiración del medio, se cargaron las células 18 a 24 horas después con indicador de calcio citoplásmico, colorante calcio 3 Fluo-4 (Molecular Devices Co.) en 30 µL/pocillo de amortiguador (sales balanceadas de Hank con Hepes 20 mM), y se incubaron en CO<sub>2</sub> a 37°C por 60 minutos. 10 µL/pocillo de amortiguador de prueba (sales balanceadas de Hank con Hepes 20 mM) que contenían diferentes concentraciones de compuestos, se añadieron entonces a las células por incubación por 30 minutos a 37°C. Por último, se añadieron a las células 10 µL/pocillo de ligandos de NKR en amortiguador de prueba que contenía BSA a 0.1%, y se leyó la señal de fluorescencia en un sistema FLIPR. Se usaron sustancia P, NKA y péptidos de NKB como los ligandos para el receptor NK1, NK2 y NK3, respectivamente. Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> de cada compuesto, usando una curva de inhibición de la dilución 3X de 11 puntos. La potencia de cada antagonista (fpK<sub>i</sub>) se calculó a partir de la pCI<sub>50</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff que usa la CE<sub>50</sub> del ligando determinada en un experimento separado.

#### Resultados

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 17 y de 28 a 37 se pusieron a prueba en la prueba funcional de NK1 (B), y exhibieron potencia de unión mayor de 9.0 pK<sub>i</sub>.

La capacidad de los compuestos de la invención para penetrar el sistema nervioso central y de unirse al receptor NK<sub>1</sub> puede determinarse usando el modelo de golpeteo de la pata de gerbos, como es descrito por Rupniak y Williams, *Eur. Jour. of Pharmacol.*, 1994.

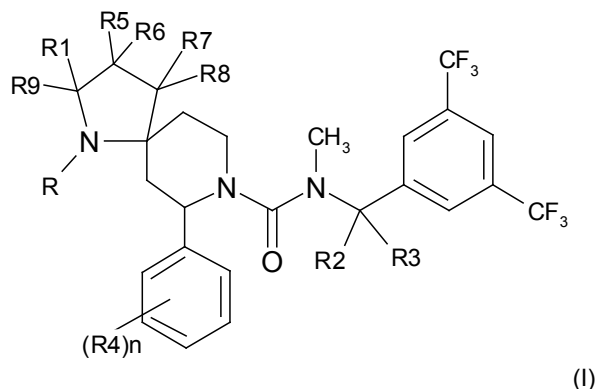
En la administración intracerebroventricular (icv) del agonista del receptor NK<sub>1</sub>, GR73632 (R. M. Hagan *et al.*, *Neuropeptides* 1991, 19 (2), 127-135), una respuesta característica del golpeteo de la pata trasera (GFT) en gerbos puede ser inhibida por antagonistas potentes del receptor NK<sub>1</sub>. El paradigma del golpeteo de la pata de gerbos se llevó a cabo como sigue: se dosificó a gerbos con el compuesto de la invención, y después de un tiempo de pretratamiento adecuado, se anestesió a los mismos usando una mezcla de isoflurano/oxígeno. El cráneo fue expuesto entonces, y se inyectaron 5 µl de GR73632 (concentración de 3 pmol) por inserción de una aguja 25G a una profundidad de 4 mm abajo de la bregma, directamente en el ventrículo lateral (dosificación intracerebroventricular). Inmediatamente después de la inyección, se puso a los gerbos individualmente en una caja de observación clara hasta que se recuperaran.

Después de que los gerbos recuperaron su reflejo de enderezamiento, la duración del golpeteo repetitivo de la pata trasera se registró durante un período de 5 minutos. La dosis del compuesto de prueba requerida para inhibir en 50% el golpeteo inducido por el agonista de NK<sub>1</sub>, expresada como mg/kg, es referida como los valores de DI<sub>50</sub>.

El comportamiento de golpeteo de la pata inducido por GR73632 fue atenuado significativamente por el ejemplo 4, sobre una escala de dosis de 0.1 a 10 mg/kg, vía oral, con una DI<sub>50</sub> calculada de aproximadamente 0.67 mg/kg.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde:

5 R es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> o halógeno;

10 R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

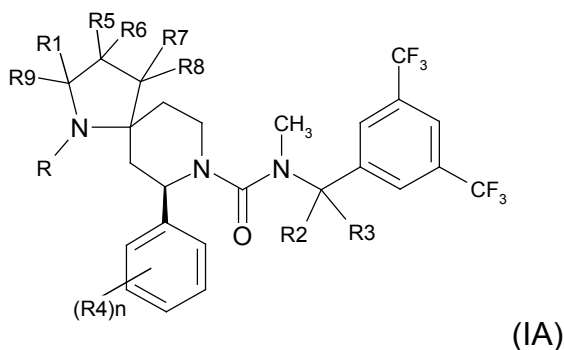
R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, o

15 R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno; R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o C(O)OH;

n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IA):



20 en donde:

R es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>;

25 R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> o halógeno;

R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> son, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, (alquileo de C<sub>1-4</sub>)R<sub>10</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, o

5 R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo de C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o C(O)OH;

n es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R<sub>4</sub> es independientemente metilo o flúor, y n es 2.

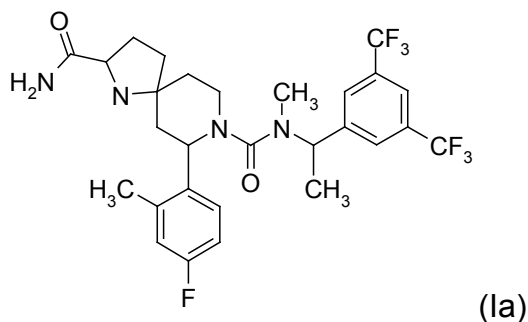
10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno o metilo.

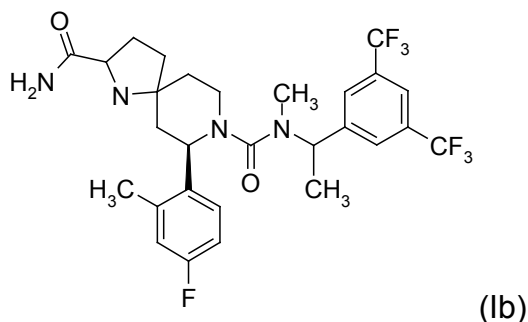
15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R<sub>9</sub> es hidrógeno, C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o R<sub>9</sub> junto con R forman un anillo de morfolina.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

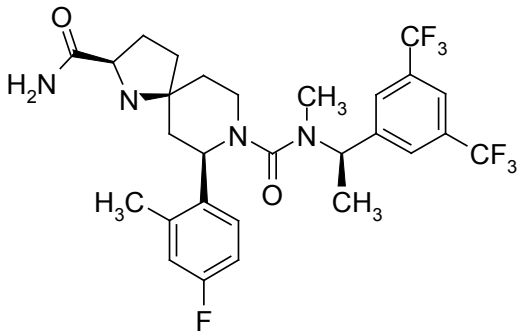
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula (Ib):



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (I) que es (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro-[4.5]decano-2,8-dicarboxamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Un compuesto de fórmula (I) que es (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro-[4.5]decano-2,8-dicarboxamida.

5 12-Un compuesto de fórmula (I) que es hidrocioruro de (2R,5S,7R)-N<sup>8</sup>-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-N<sup>8</sup>-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usarse en terapia.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usarse en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.