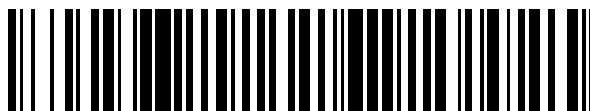


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 298**

51 Int. Cl.:

C07C 233/58	(2006.01)	C07D 249/08	(2006.01)
C07C 233/60	(2006.01)	C07D 277/28	(2006.01)
C07C 233/63	(2006.01)	C07D 277/62	(2006.01)
C07D 207/09	(2006.01)	C07D 307/52	(2006.01)
C07D 211/26	(2006.01)	C07D 319/12	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 231/12	(2006.01)		
C07D 233/64	(2006.01)		
C07D 235/14	(2006.01)		
C07D 239/30	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2010 E 10723342 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2432760**

54 Título: **Derivados de espiro[2.4]heptano puenteados como agonistas del receptor de ALX y/o FPRL2**

30 Prioridad:

18.05.2009 WO PCT/IB2009/052056

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

25.11.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BUR, DANIEL;
CORMINBOEUF, OLIVIER;
CREN, SYLVAIN;
GRISOSTOMI, CORINNA;
LEROY, XAVIER y
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 431 298 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro[2.4]heptano puenteados como agonistas del receptor de ALX y/o FPRL2

La presente invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados, incluidos procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como agonistas del receptor de ALX y/o FPRL2.

ALXR (también conocido como receptor de la lipoxina A4, FPRL1, FPR2; divulgado en el documento WO2003/082314 como la secuencia de nucleótidos SEC ID N°: 1 y como la secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 2) es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G. Se ha encontrado que el ALXR participa en la movilización del calcio en respuesta a una concentración alta del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Más aún, se ha encontrado que un metabolito lípido, la lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se unen al ALXR con elevada afinidad y aumenta la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 463-487). Los efectos de la LXA4 se han evaluado en diversos modelos animales de enfermedades; y se ha demostrado que la LXA4 tiene una potente actividad antiinflamatoria y pro-resolución. Los modelos de enfermedades en los cuales la LXA4, o sus derivados, o sus análogos estables, han demostrado actividades *in vivo* son, por ejemplo, inflamación dérmica, saco de aire dorsal, lesión por isquemia/reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, sepsis, lesión en la córnea, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenina, y enfermedad injerto contra huésped (EICH) (Schwab y Serhan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 414-420). También se ha identificado al ALXR como un receptor funcional de diversos péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína prión, un péptido derivado de la gp120 de la cepa (VIH)-1_{LAI} virus de la inmunodeficiencia humana, y amiloide-beta 1-42 (Ab42) (para una recapitulación, Le *et al.*, *Protein Pept Lett.*, 2007, 14, 846-853), y se ha sugerido que participa en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en diversas formas cruciales (Yazawa *et al.*, *FASEB J.*, 2001, 15, 2454-2462). La activación del ALXR en macrófagos y en células microgliales inicia una cascada de señalización mediada por la proteína G, la que incrementa la migración direccional de las células, la fagocitosis y la liberación de mediadores. Estos acontecimientos pueden explicar el reclutamiento de células mononucleares en la cercanía de las placas seniles en las áreas enfermas del cerebro con EA en el cual se sobreproduce y acumula Ab42. A pesar de que la acumulación de leucocitos en los sitios de lesión tisular se puede considerar una respuesta innata del huésped dirigida a la eliminación de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados también liberan una diversidad de sustancias, tales como aniones superóxido, que pueden ser tóxicas para las neuronas. De esta manera, el ALXR puede participar en las respuestas proinflamatorias provocadas por Ab42 en el cerebro con EA y exacerba la progresión de la enfermedad. También se ha informado de que la humanina (HN), un péptido con capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR con Ab42 en los fagocitos mononucleares y en líneas celulares neuronales, y se ha sugerido que la actividad neuro-protectora de la HN puede atribuirse a su ocupación competitiva del ALXR (Ying *et al.*, *J. Immunol.*, 2004, 172, 7078-7085).

El FPRL2 (también receptor de tipo formil-péptido 2, FPR3; divulgado en el documento US2006/0078559 como la secuencia SEC ID N°: 1 y como la secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 2) es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G. El ARNm del FPRL2 ha sido detectado en diversos tejidos, incluyendo el corazón, la aorta, venas, el bazo, los pulmones, la tráquea, el hígado, el páncreas, la glándula suprarrenal, el cuello uterino, el recto, el intestino delgado, inflamación crónica del íleon, la placenta, la médula espinal, los ganglios linfáticos, los ganglios de la raíz dorsal, la protuberancia, las meninges cerebrales, la circunvolución postcentral, el lóbulo central del cerebro con Alzheimer y el tumor de mamas. El FPRL2 se expresa en los monocitos humanos, los macrófagos, las células dendríticas mieloides, las células dendríticas plasmocitoides, los eosinófilos, pero no en los neutrófilos (Migeotte *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2005, 201, 83-89; Devosee *et al.*, *J. Immunol.*, 2009, 4974-4984). Se ha encontrado que la humanina y sus análogos se unen a FPRL2 con una alta afinidad (Harada *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 324, 255-261). Se ha encontrado que la humanina protege a las células neuronales de varios ataques tóxicos. Esto incluye neurotoxicidad mediada por tres genes mutantes que causan FAD así como Abeta (Hashimoto *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 283, 460-468). También se ha informado que la humanina tiene actividad protectora de las neuronas contra de la falta de suero (Takahashi *et al.*, *Neuroreport*, 2002, 13, 903-907) y en contra de muerte excitotóxica (Caricasole *et al.*, *FASEB J.*, 2002, 1331-1333). También se ha demostrado que la humanina rescata neuronas corticales de la apoptosis inducida por el péptido-prión. Además se ha demostrado que la humanina mejora las alteraciones del aprendizaje y de la memoria en ratones, poniendo de esta manera en evidencia su utilidad como un agente beneficioso para la prevención o el tratamiento de las alteraciones de aprendizaje o de la memoria (Mamiya *et al.*, 2001, *Br. J. Pharmacol.*, 134, 1597-1599). También se ha demostrado que la humanina protege a las células musculares y rescata las células de músculo liso cerebrovascular de la toxicidad inducida por Abeta. Más aún, se ha encontrado que FPRL2 reconoce F2L, un polipéptido de la proteína de unión al grupo hemo (HBP) (Migeotte *et al.*, US2006/0078559). Migeotte *et al.* (*J. Exp. Med.*, 2005, 201, 83-89) han sugerido que la F2L podría liberarse de la HBP después del sufrimiento celular o de la muerte celular. De ahí en adelante, esta molécula podría participar en el reclutamiento de monocitos y células dendríticas mediante el FPRL2. Las células dendríticas inmaduras y maduras (iDC y mDC, respectivamente) migran a diferentes sitios anatómicos, por ejemplo, sitios de depósito de antígeno (Ag) y órganos linfoides secundarios, respectivamente, para cumplir sus funciones en la inducción de las respuestas inmunitarias primarias específicas de Ag. El patrón de tráfico de iDC y de mDC está basado en su expresión de receptores quimiotácticos funcionales y en

la expresión *in vivo* en los sitios mismos de los ligandos correspondientes, incluyendo quimioquinas y/o quimioatrayentes clásicos. El FPRL2 expresado por las CD debe ser funcional y participar en el efecto de algunos ligandos conocidos en las CD, lo que sugiere que la interacción del FPRL2 y sus ligandos endógenos pueden estar involucrados en la regulación del tráfico de las CD durante la captación y el procesamiento del Ag en la periferia así como en la fase de estimulación de las células T de las respuestas inmunitarias. Kang *et al.* (*J. Immunol*, 2005, 175, 685-692) han demostrado que los ligandos FPRL2, el péptido Hp(2-20) derivado de *Helicobacter pylori* y F2L, inhibe la producción de IL-12 en DC derivado de monocitos (MoDC) inducida por LPS, apoyando la noción de que FPRL2 participa en la inhibición de la maduración de MoDC por LPS. Por lo tanto, el FPRL2 podría estar involucrado en el inicio de una diversidad de enfermedades inflamatorias basadas en la muerte celular y podría representar un objetivo atractivo para los enfoques terapéuticos.

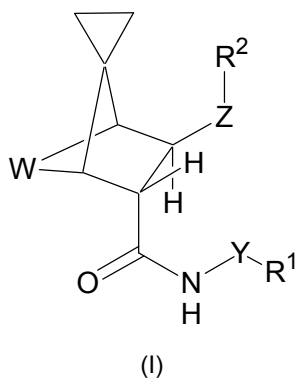
Las propiedades biológicas de los agonistas del ALXR incluyen, pero no están limitadas a, migración/activación de células monocitos/macrófagos/microglía/dendríticas, migración/activación de neutrófilos, regulación de la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o liberación de citocinas, regulación de la producción y/o liberación de mediadores proinflamatorios, regulación de la reacción inmunitaria.

Las propiedades biológicas de los agonistas de FPRL2 incluyen, pero no están limitadas a, migración/activación de monocitos/macrófagos/microglía, regulación de la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos, maduración y migración de células dendríticas, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o liberación de citocinas, regulación de la producción y/o liberación de mediadores proinflamatorios, regulación de la reacción inmunitaria.

La presente invención proporciona derivados de espiro[2.4]heptano puenteados, que son agonistas no peptídicos de los receptores de ALX y/o FPRL2 humanos. Los diferentes derivados de espiro[2.4]heptano puenteados se han divulgado en el documento WO9502587. Los compuestos son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación del receptor de ALX y/o FPRL2 tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, trastornos alérgicos, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por prión, y trastornos mediados por amiloide (especialmente la enfermedad de Alzheimer); de manera adicional son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y para la modulación de respuestas inmunitarias (especialmente las producidas mediante vacunación).

A continuación en el presente documento se presentan diversas realizaciones de la invención:

1) La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I),



en la que

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C₁-C₄) y **R**¹ representa

- un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno; o
- benzo[d][1,3]dioxolilo; o
- ariloxilo; o
- un grupo ciclohexilo o ciclohexenilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos o mono-sustituidos con alquilo(C₁-C₄); o

- alquil(C₁-C₂)-carbonilo; o
- alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

o **Y** representa junto con **R**¹ un grupo alquilo(C₄-C₆) o un grupo aminoalquilo-(C₄-C₆);

Z representa -C(O)NR³-* o -CH₂NR⁴C(O)-*,

5 en donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R²;

R² representa

- cicloalquilo(C₃-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo, hidroxi-metilo, R⁵R⁶N-CH₂-, heterociclilometilo o -CONH₂; o
- 10 • alquilo(C₁-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -COOH, -C(O)NR⁷R⁸ o alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o
- alquilo(C₁-C₆) (preferentemente alquilo(C₁-C₅), que está mono-sustituido
 - ◇ con cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquilo que está no sustituido o mono-sustituido con -NR⁵R⁶ o hidroxilo;
 - 15 ◇ con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, y/o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂); o
 - 20 ◇ con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo; o
- fluoroalquilo(C₃-C₅), que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido (preferido) o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o
- 25 • heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo; o
- un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo; o
- 30 • un grupo seleccionado de entre 1-carbamoil-2-fenil-etilo, 1-metoximetil-2-fenil-etilo, 2-morfolin-2-fenil-etilo, 2-fenil-vinilo, 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o 2-metoxi-etilo; o

R² y **R**³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que está sustituido con amino-alquilo(C₁-C₄);

35 **R**⁴ representa hidrógeno o metilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o *terc*-butoxicarbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

R⁷ y **R**⁸ representan de manera independiente uno de otro hidrógeno o metilo; o

R⁷ y **R**⁸ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo pirrolidina o piperidina; y

40 **R**⁹ representa hidrógeno o *terc*-butoxicarbonilo;

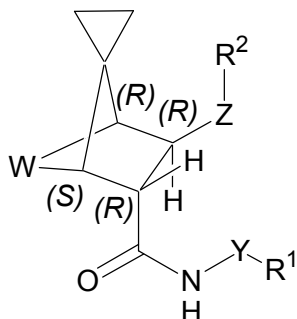
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Para evitar toda duda, el término "**Z** representa -C(O)NR³-*", en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R²" significa que el resto R² está unido al átomo de nitrógeno de la fracción amida.

La configuración de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) es tal que el sustituyente R¹-Y-

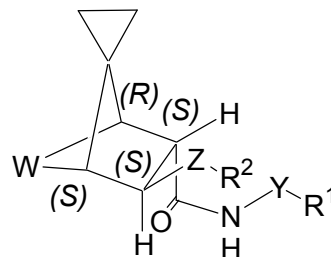
NH-C(O)- está relativamente próximo al grupo **W** (posición *endo*), mientras que el sustituyente R²-Z- está en una proximidad relativa a la fracción ciclopropilo (posición *exo*).

La fórmula I comprende compuestos de fórmula I_{St1} y de fórmula I_{St2} y mezclas de los mismos.



(I_{St1})

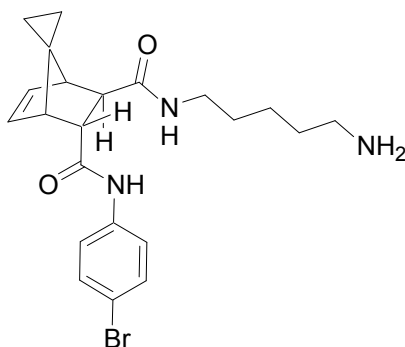
(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)



(I_{St2})

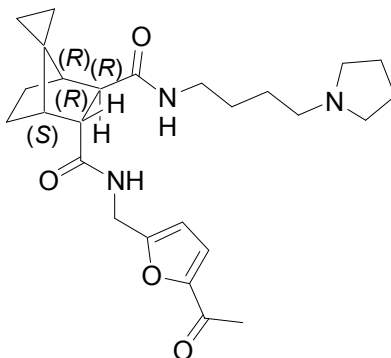
(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)

- 5 Para evitar cualquier duda, los compuestos de fórmula (I) se denominan en analogía con los siguientes ejemplos:
una mezcla de enantiómeros de estructura



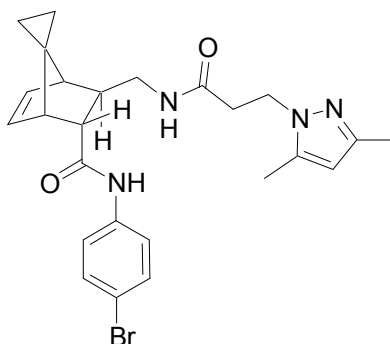
se denomina (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- 10 el estereoisómero puro de estructura



se denomina (5*R*)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida; y

una mezcla de enantiómeros de estructura



se denomina (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[(3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-propionilamino)-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración (*Z*)- o (*E*)- salvo que se indique otra cosa. Por lo tanto Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica.
- 10 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones para las diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y estas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de esta especificación y de las reivindicaciones salvo que otra definición expresamente presentada provea un sentido más amplio o más restrictivo.

15 El término “alquilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término “(C_x-C_y)alquilo” (siendo x e y cada uno un entero), se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo(C₁-C₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Son ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

20 En el caso de que un grupo alquilo(C₁-C₄) sea un sustituyente de un grupo arilo, de un grupo heteroarilo o de un grupo heterociclilo, el término “alquilo(C₁-C₄)” significa grupos alquilo(C₁-C₄) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo e *iso*-butilo, y el más preferido es metilo.

25 En el caso en que un grupo alquilo(C₁-C₆) sea un sustituyente de un grupo heterociclilo, el término “alquilo(C₁-C₆)” significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son metilo, etilo y 3-metil-but-1-ilo. El más preferido es 3-metil-but-1-ilo.

30 En el caso en que un grupo alquilo(C₁-C₄) sea un sustituyente de un grupo ciclohexilo o de un grupo ciclohexenilo, el término “alquilo(C₁-C₄)” significa grupos alquilo(C₁-C₄) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y *terc*-butilo, y el más preferido es metilo.

35 En el caso en que “R²” represente “alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -COOH, -C(O)NR⁷R⁸ o alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo” el término “alquilo(C₁-C₆)” significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3,3-dimetil-but-1-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, 4-metil-pent-2-ilo y hex-1-ilo. Los más preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo y pent-1-ilo. Los grupos alquilo(C₁-C₆) mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -COOH, -C(O)NR⁷R⁸ o alcoxilo (C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo. Preferentemente el sustituyente es seleccionado del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, etiltio, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NR⁷R⁸.

45 En el otros caso en el que “R²” representa “alquilo(C₁-C₆)” el término significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo y

- n*-pentilo. Los más preferidos son *n*-butilo y *n*-pentilo y el más preferido es *n*-butilo. Los grupos alquilo(C₁-C₆) mencionados anteriormente están mono-sustituídos con cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquilo que está no sustituido o mono-sustituido con -NR⁵R⁶ o hidroxilo; con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, y/o mono- o di-sustituido en uno
- 5 o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂); o con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituídos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo. En una realización preferida los grupos alquilo(C₁-C₆) están sustituidos con un grupo heterociclilo, que está no sustituido, mono-
- 10 sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo o mono-sustituido en un átomo de carbono con flúor. En otra realización preferida los grupos alquilo(C₁-C₆) están sustituidos con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituídos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituídos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, metilo, etilo, -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂.
- 15 En el caso en que “R³” represente alquilo(C₁-C₃)” el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e iso-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.
- En el caso en que “R⁵” represente “alquilo(C₁-C₃)” el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e iso-propilo. Los preferidos son
- 20 metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.
- En el caso en que “R⁶” represente “alquilo(C₁-C₃)” el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e iso-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.
- 25 El término “grupo alcanodiilo(C₁-C₄)” tal como es empleado en **Y** se refiere a una cadena de átomos de carbono que contiene de uno a cuatro átomos de carbono que está unida al resto **R**¹ y al átomo nitrógeno de la amida del resto de la molécula tal como se ilustra en la fórmula (I). Los dos residuos respectivos pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes del grupo alcanodiilo. Son ejemplos preferidos de los grupos alcanodiilo(C₁-C₄) son metanodiilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo y butano-1,4-diilo. Los más preferidos son metanodiilo y etano-1,2-diilo. El más preferido es metanodiilo.
- 30 En el caso en que “**Y** junto con **R**¹” represente “alquilo(C₄-C₆)” el término significa grupos alquilo(C₄-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son *n*-butilo, 3-metil-butilo, 2-etil-butilo y *n*-pentilo. El más preferido es *n*-pentilo.
- 35 En el caso en que “**Y** junto con **R**¹” represente un grupo “amino-alquilo(C₄-C₆)” el término significa un grupo alquilo(C₄-C₆) tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo amino. Son ejemplos de dichos grupos 4-amino-butilo, 5-amino-pentilo y 6-amino-hexilo. Los más preferidos son 4-amino-butilo y 5-amino-pentilo.
- El término “amino-alquilo(C₁-C₄)” se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo amino. Un ejemplo preferido es amino-metilo.
- 40 El término “cicloalquilo(C₃-C₆)”, por sí solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃-C₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo(C₃-C₆) puede estar no sustituido o sustituido tal como se indica explícitamente.
- 45 En el caso en que “R²” represente “cicloalquilo(C₃-C₆)” el término significa grupos cicloalquilo(C₃-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los más preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo(C₃-C₆) mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituídos con hidroxilo, hidroximetilo, R⁵R⁶N-CH₂-, heterocicliometilo o -CONH₂ (preferentemente con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo).
- 50 En el caso en que “R²ⁿ” represente “alquilo(C₁-C₆) que está mono-sustituido con cicloalquilo(C₃-C₆)” el término “cicloalquilo(C₃-C₆)” significa los grupos mencionados anteriormente. Los preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo(C₃-C₆) mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituídos con -NR⁵R⁶ o hidroxilo (preferentemente con hidroxilo).
- 55 El término “alcoxilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término “alcoxilo(C_x-C_y)” (x e y cada uno siendo un entero) se refiere a un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxilo(C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Son ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. El grupo alcoxilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que un grupo alcoxilo(C₁-C₄) sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término “alcoxi(C₁-C₄)” significa grupos alcoxilo(C₁-C₄) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Los preferidos son metoxilo, etoxilo e *iso*-propoxilo. El más preferido es metoxilo.

- 5 En el caso en que “R²” represente “alquilo(C₁-C₆) que está mono-sustituido con alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido” el término “alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido” significa un grupo alcoxilo(C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente que está no sustituido o mono-sustituido. Son ejemplos de dichos grupos metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Los preferidos son metoxilo y etoxilo. El grupo alcoxilo(C₁-C₄) mencionado anteriormente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o heterociclilo
- 10 y preferentemente no sustituido o mono-sustituido con heterociclilo.

El término “alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂)” se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₂) tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo (C₁-C₂)alcoxilo tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de grupos alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-metilo y etoxi-etilo. El preferentemente es metoxi-metilo.

- 15 El término “alquiltio”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término “alquiltio(C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alquiltio tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquiltio(C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Son ejemplos representativos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio. Los preferidos son metiltio y etiltio. El más preferido es etiltio.

20 El término “alquil(C₁-C₂)-carbonilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil(C₁-C₂)-C(O)- en el cual el grupo alquilo(C₁-C₂)o es tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de grupos alquil(C₁-C₂)-carbonilo incluyen metil-carbonilo (acetilo) y etil-carbonilo (propionilo). El preferido es acetilo.

- 25 El término “alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo (C₁-C₄) alcoxi-C(O)- en el cual el grupo alcoxi(C₁-C₄)lo es tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de grupos alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo incluyen metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. Los preferidos son metoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. El más preferido es metoxi-carbonilo.

- 30 El término “(C_x-C_y)fluoroalquilo” (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos ellos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El grupo fluoroalquilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

- 35 En el caso en que un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂) sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término “fluoroalquilo(C₁-C₂)” significa grupos fluoroalquilo(C₁-C₂) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos trifluorometilo, difluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El más preferido es trifluorometilo.

- 40 En el caso en que “R²” represente “fluoroalquilo(C₃-C₅)” el término significa un grupo fluoroalquilo(C₃-C₅) tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos 2-fluoro-propilo, 2,2-difluoro-propilo, 2-fluoro-butilo, 2,2-difluoro-butilo, 3-fluoro-butilo, 3,3-difluoro-butilo, 2-fluoro-pentilo, 2,2-difluoro-pentilo, 3-fluoro-pentilo, 3,3-difluoro-pentilo, 4-fluoro-pentilo y 4,4-difluoro-pentilo. Los preferidos son 3-fluoro-butilo y 3,3-difluoro-butilo. El más preferido es 3-fluoro-butilo. Los grupos fluoroalquilo(C₃-C₅) mencionados anteriormente están mono-sustituidos con heterociclilo.

- 45 El término “(C_x-C_y)fluoroalcoxilo” (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos ellos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxilo(C₁-C₂) contiene de uno a dos átomos de carbono en el cual uno a cinco de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Son ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxilo incluyen trifluorometoxilo, difluorometoxilo y 2,2,2-trifluoroetoxilo. Los preferidos son los grupos (C₁)fluoroalcoxilo tales como trifluorometoxilo y difluorometoxilo. El más preferido es trifluorometoxilo.

- 50 El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En el caso en que el halógeno sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término significa preferentemente flúor, cloro o bromo y más preferentemente cloro o bromo.

En el caso en que el halógeno sea un sustituyente de un grupo heterociclilo, el término significa más preferentemente flúor.

- 55 El término “arilo”, empleado por sí solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. El preferido es un grupo fenilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que **R**¹ represente “arilo” el término significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos y más preferentemente mono- o di-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, (C₁-C₄)alquilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo (y más preferentemente de entre fluoro, bromo, metoxilo y trifluorometilo). Son ejemplos de tales grupos arilo fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-iso-propoxi-fenilo, 4-iso-propoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-acetil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3,5-trifluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-yodo-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo, 2-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-3-fluoro-fenilo, 4-bromo-2,3-difluoro-fenilo, 4-bromo-2,5-difluoro-fenilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-3,5-difluoro-fenilo, 4-bromo-3-cloro-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 4-bromo-2-metil-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenilo, 2,3-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo y 4-bromo-3-trifluorometil-fenilo (y preferentemente 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-3-fluoro-fenilo y 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo).

En el caso en que **R**² represente “arilo” el término significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente mono- o di-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo (y preferentemente de halógeno). Son ejemplos de tales grupos arilo 4-bromofenilo y 2-cloro-3-fluorofenilo.

En el caso en que **R**² represente “alquilo(C₁-C₆) que está mono-sustituido con un grupo arilo” el término “arilo” significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos y más preferentemente mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, -CH₂NHR⁹ y -SO₂NH₂ (y más preferentemente de entre -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂). Son ejemplos de tales grupos arilo 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-fenilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-fenilo y 4-sulfamoil-fenilo (y preferentemente 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo y 4-sulfamoil-fenilo).

El término “ariloxilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido de un grupo ariloxilo es fenoxilo.

El término “heteroarilo”, empleado por sí solo o en cualquier combinación, significa un anillo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que **R**¹ represente “heteroarilo” el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos tal como se los emplea en **R**¹ son furanilo (en particular furan-2-ilo), oxazolilo (en particular oxazol-2-ilo y oxazol-5-ilo), isoxazolilo (en particular isoxazol-3-ilo), oxadiazolilo (en particular [1,2,5]oxadiazolilo), tienilo (en particular tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), tiadiazolilo (en particular [1,2,4]tiadiazol-5-ilo y [1,3,4]tiadiazol-5-ilo), imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo y imidazol-2-ilo), piridilo (en particular piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (en particular pirimidin-5-ilo), pirazinilo (en particular pirazin-2-ilo), indolilo (en particular indol-1-ilo y indol-5-ilo), bencimidazolilo (en particular bencimidazol-2-ilo), benzoxazolilo (en particular benzoxazol-6-ilo), benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo y benzotiazol-5-ilo), benzoisotiazolilo (en particular benzoisotiazol-5-ilo) y benzo[2,1,3]oxadiazolilo (en particular benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo). Los grupos heteroarilo más preferidos son furanilo (en particular furan-2-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), piridilo (en particular piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirazinilo (en particular pirazin-2-ilo) y benzotiazolilo (en particular benzotiazol-5-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente tal como son empleados en **R**¹ están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Más preferentemente los

- sustituyentes son seleccionados de manera independiente de entre halógeno, metilo y acetilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos tal como se los emplea en R^1 furan-2-ilo, 5-acetil-furan-2-ilo (preferido), 5-metil-furan-2-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo, 2-acetil-oxazol-4-ilo, 2-acetil-oxazol-5-ilo, 4-acetil-oxazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-*iso*-butil-isoxazol-3-ilo, 5-*terc*-butil-isoxazol-3-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-3-ilo,
- 5 5-cloro-tiazol-2-ilo, 2-bromo-tiazol-5-ilo, 4-bromo-tiazol-2-ilo, 5-bromo-tiazol-2-ilo (preferido), 4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-*terc*-butil-tiazol-2-ilo, 2-acetil-tiazol-4-ilo, 2-acetil-tiazol-5-ilo, 4-acetil-tiazol-2-ilo, 5-acetil-tiazol-2-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 5-nitro-tiazol-2-ilo, 5-ciano-tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-metil-[1,2,5]oxadiazol-3-ilo, 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 2-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, 4,5-dimetil-imidazol-2-ilo (preferido), piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-4-ilo, 5-bromo-piridin-2-ilo
- 10 (preferido), 5-metil-piridin-2-ilo (preferido), 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo (preferido), 6-bromo-piridin-3-ilo (preferido), 6-bromo-5-fluoro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-bromo-pirazin-2-ilo (preferido), indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, indol-5-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo, 6-cloro-benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo (preferido), 2-metil-benzotiazol-5-ilo, 3-metil-benzoisotiazol-5-ilo y benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo.
- 15 En el caso en que R^2 represente "heteroarilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos tal como se los emplea en R^2 son isoxazolilo (en particular isoxazol-4-ilo), pirazolilo (en particular pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo) y piridilo (en particular piridin-3-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente tal como se los emplea en R^2 están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por metilo y fenilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos tal como se los emplea en R^2 son 5-fenil-isoxazol-4-ilo (preferido), 1,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 1-fenil-pirazol-5-ilo (preferido) y 4-metil-piridin-3-ilo.
- 20
- En el caso en que R^2 represente "alquilo(C₁-C₆) que está mono-sustituido con un grupo heteroarilo" el término "heteroarilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos son furanilo (de manera destacable furan-3-ilo), isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-4-ilo), tiazolilo (de manera destacable tiazol-4-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-1-ilo y imidazol-2-ilo), pirazolilo (de manera destacable pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,4]triazol-1-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), indolilo (de manera destacable indol-3-ilo) y bencimidazolilo (de manera destacable bencimidazol-2-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono- o disustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) y fenilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos furan-3-ilo, 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2,5-dimetil-tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo (preferido), 4,5-dimetil-imidazol-2-ilo (preferido), pirazol-1-ilo (preferido), 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo (preferido), 1-etil-5-metil-pirazol-3-ilo (preferido), 5-metil-pirazol-4-ilo, 1-etil-3-metil-pirazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo (preferido), piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, indol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo (preferido) y 1-metil-bencimidazol-2-ilo.
- 25
- 30
- 35
- El término "heterociclilo", empleado por sí solo o en combinación, significa un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en particular de 4 a 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente del grupo constituido por azufre, oxígeno y nitrógeno (preferentemente oxígeno y nitrógeno), en donde uno o dos grupos metileno adyacentes a un átomo de nitrógeno están opcionalmente reemplazados con grupos carbonilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinonilo, oxazolidinonilo, oxazolidinonilo, tiazolidinilo, tiazolidinonilo, piperidinilo, piperidonilo, piperazinilo, piperazinonilo, piperazin-dionilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, morfolinilo, morfolinonilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinonilo, dioxanilo, 1,4-diazepanilo y 1,4-diazepanonilo. Son ejemplos preferidos son azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinonilo, piperidinilo, piperidonilo, piperazinilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, morfolinilo, dioxanilo y 1,4-diazepanilo. El grupo heterociclilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.
- 40
- 45
- 50 En el caso en que R^2 represente "cicloalquilo(C₃-C₆) que está mono-sustituido con heterocicilometilo" el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos son azetidínilo (en particular azetidín-1-ilo), pirrolidinilo (en particular pirrolidin-1-ilo) y piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo). El más preferido es pirrolidinilo (en particular pirrolidin-1-ilo).
- 55
- En el caso en que R^2 represente "heterociclilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos tal como se los emplea en R^2 son azetidínilo (en particular azetidín-3-ilo), pirrolidinilo (en particular pirrolidin-3-ilo), piperidinilo (en particular piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo) y tetrahidro-2*H*-piranilo (en particular tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo). Los más preferidos son pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo. Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo o mono-sustituidos en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o mono-sustituidos azetidín-3-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-azetidín-3-ilo, pirrolidin-3-ilo (preferido), 1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo (preferido), 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo (preferido), 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo,
- 60

1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo y 6-(pirrolidin-1-ilmetil)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo.

En el caso en que R^2 represente "alquilo(C_1-C_6) que está mono-sustituido con heterociclilo" el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos son azetidino (en particular azetidino-1-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), pirrolidinonilo (en particular pirrolidino-2-on-1-ilo), tetrahidrofuranilo (en particular tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinonilo (en particular imidazolidino-2-on-1-ilo), piperidino (en particular piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (en particular piperazino-1-ilo), morfolino (en particular morfolino-4-ilo), dioxano (en particular 1,4-dioxano-2-ilo) y 1,4-diazepano (en particular 1,4-diazepano-1-ilo). Los más preferidos son azetidino (en particular azetidino-1-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), tetrahidrofuranilo (en particular tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinonilo (en particular imidazolidino-2-on-1-ilo), piperidino (en particular piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (en particular piperazino-1-ilo), morfolino (en particular morfolino-4-ilo) y 1,4-diazepano (en particular 1,4-diazepano-1-ilo). Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_2)-carbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, y/o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C_1-C_4) y alcoxi(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2). Preferentemente los grupos heterociclilo están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) (en particular metilo o etilo), o mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoximetilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o sustituidos azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, 3-fluoro-pirrolidino-1-ilo (en particular (R)-3-fluoro-pirrolidino-1-ilo y (S)-3-fluoro-pirrolidino-1-ilo), 3,3-difluoro-pirrolidino-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidino-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, 1-metil-pirrolidino-2-ilo, 1-etil-pirrolidino-2-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-2-on-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, imidazolidino-2-on-1-ilo, piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-4-ilo, 4-metil-piperazino-1-ilo, 4-etil-piperazino-1-ilo, 4-acetil-piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, 1,4-dioxano-2-ilo y 4-metil-1,4-diazepano-1-ilo. Son ejemplos preferidos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o mono-sustituidos azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, (R)-3-fluoro-pirrolidino-1-ilo, (S)-3-fluoro-pirrolidino-1-ilo, 3,3-difluoro-pirrolidino-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidino-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, 1-metil-pirrolidino-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, imidazolidino-2-on-1-ilo, piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-4-ilo, 4-metil-piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, 1,4-dioxano-2-ilo y 4-metil-1,4-diazepano-1-ilo.

En el caso en que R^2 represente "alquilo(C_1-C_6) que está mono-sustituido con alcoxi(C_1-C_4) opcionalmente mono-sustituido, en el cual el sustituyente es heterociclilo" el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos son azetidino (en particular azetidino-1-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo) y piperidino (en particular piperidino-1-ilo). El más preferido es pirrolidino-1-ilo.

En el caso en que R^2 represente "fluoroalquilo(C_3-C_5), que está mono-sustituido con heterociclilo" el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos son azetidino (en particular azetidino-1-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), pirrolidinonilo (en particular pirrolidino-2-on-1-ilo), tetrahidrofuranilo (en particular tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinonilo (en particular imidazolidino-2-on-1-ilo), piperidino (en particular piperidino-1-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (en particular piperazino-1-ilo), morfolino (en particular morfolino-4-ilo), dioxano (en particular 1,4-dioxano-2-ilo) y 1,4-diazepano (en particular 1,4-diazepano-1-ilo). Los grupos heterociclilo más preferidos son azetidino (en particular azetidino-1-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo) y piperidino (en particular piperidino-1-ilo). El más preferido es pirrolidino-1-ilo. Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están no sustituidos (preferido) o mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno (en particular flúor) y alquilo(C_1-C_4) (en particular metilo).

La expresión "un anillo de 5 a 7 miembros", tal como se emplea en " R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de 5 a 7 miembros", se refiere a un anillo heterocíclico seleccionado de entre pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo), piperidino (en particular piperidino-1-ilo) y azepano (en particular azepano-1-ilo). El más preferido es piperidino (en particular piperidino-1-ilo). El anillo con 5 a 7 miembros está sustituido con aminoalquilo(C_1-C_4).

Para los compuestos de fórmula I_P se prefieren las siguientes definiciones:

- El término "alquilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "(C_x-C_y)alquilo" (siendo x e y cada uno un entero), se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo(C_1-C_6) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que un grupo alquilo(C_1-C_4) sea un sustituyente de un grupo arilo, a heteroarilo o a heterociclilo, el término "alquilo(C_1-C_4)" significa grupos alquilo(C_1-C_4) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-

butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo e iso-butilo, y el más preferido es metilo.

En el caso en que un grupo alquilo(C₁-C₆) sea un sustituyente de un grupo heterociclilo, el término "alquilo(C₁-C₆)" significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son metilo, etilo y 3-metil-but-1-ilo. El más preferido es 3-metil-but-1-ilo.

En el caso en que "Y junto con R¹" represente "alquilo(C₄-C₆)" el término significa grupos alquilo(C₄-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son *n*-butilo, 3-metil-butilo, 2-etil-butilo y *n*-pentilo. El más preferido es *n*-pentilo.

En el caso en que "R²" represente "alquilo(C₁-C₆)" el término significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3,3-dimetil-but-1-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, 4-metil-pent-2-ilo y hex-1-ilo. Los más preferidos son etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo y pent-1-ilo. Los grupos alquilo(C₁-C₆) mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NR⁷R⁸. Preferentemente es sustituyente es seleccionado del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, etiltio, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NH₂.

En el caso en que "R²" represente "alquilo(C₁-C₄)" el término significa grupos alquilo(C₁-C₄) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo. El más preferido es *n*-butilo. Los grupos alquilo(C₁-C₄) mencionados anteriormente están mono-sustituidos con cicloalquilo(C₃-C₆); con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o *terc*-butoxicarbonilo; o con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo. En una realización preferida los grupos alquilo(C₁-C₄) están sustituidos con un grupo heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo. En otra realización preferida los grupos alquilo(C₁-C₄) están sustituidos con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, metilo, etilo, -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂.

En el caso en que "R³" represente "alquilo(C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.

En el caso en que "R⁵" represente "alquilo(C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.

En el caso en que "R⁶" represente "alquilo(C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.

- El término "grupo alcanodiilo(C₁-C₄)" tal como se emplea en Y se refiere a una cadena de carbono que contiene de uno a cuatro átomos de carbono que está unida al resto R¹ y al átomo de nitrógeno de la amida del resto de la molécula, tal como se ilustra en la fórmula (I). Los dos restos respectivos pueden estar unidos al mismo o a diferentes átomos de carbono del grupo alcanodiilo. Son ejemplos preferidos de grupos alcanodiilo(C₁-C₄) metanodiilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo y butano-1,4-diilo. Los más preferidos son metanodiilo y etano-1,2-diilo. El más preferido es metanodiilo.

- El término "cicloalquilo(C₃-C₆)", por sí solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃-C₆) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo(C₃-C₆) puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que "R²" represente "cicloalquilo(C₃-C₆)" el término significa grupos cicloalquilo(C₃-C₆) tal como se los ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los más preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo(C₃-C₆) mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos con hidroxilo (preferido) o -CONH₂.

En el caso en que "**R**²" represente "alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo(C₃-C₆)" el término "cicloalquilo(C₃-C₆)" significa los grupos mencionados anteriormente. Un grupo cicloalquilo(C₃-C₆) preferido es ciclopropilo.

• El término "alcoxilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término "(C_x-C_y)alcoxilo" (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente que contiene desde x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxilo(C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Los preferidos son metoxilo y etoxilo. El más preferido es metoxilo.

• El término "alquiltio", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término "(C_x-C_y)alquiltio" (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alquiltio tal como se ha definido anteriormente que contiene desde x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo a grupo alquiltio(C₁-C₄) contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio. Los preferidos son metiltio y etiltio. El más preferido es etiltio.

• El término "alquil(C₁-C₂)-carbonilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo (C₁-C₂)alquil-C(O)- en el cual el grupo alquilo(C₁-C₂) es tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alquil(C₁-C₂)-carbonilo incluyen metil-carbonilo (acetilo) y etil-carbonilo (propionilo). El preferido es acetilo.

• El término "alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo (C₁-C₄) alcoxi-C(O)- en el cual el grupo alcoxilo(C₁-C₄) es tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo incluyen metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. Los preferidos son metoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. El más preferido es metoxi-carbonilo.

• El término "(C_x-C_y)fluoroalquilo" (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene desde x hasta y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂) contiene desde uno a dos átomos de carbono en donde los uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Son ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El más preferido es trifluorometilo.

• El término "(C_x-C_y)fluoroalcoxilo" (siendo x e y cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente que contiene desde x hasta y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxilo(C₁-C₂) contiene de uno a dos átomos de carbono en donde uno a cinco de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxilo incluyen trifluorometoxilo, difluorometoxilo y 2,2,2-trifluoroetoxilo. Los preferidos son grupo (C₁)fluoroalcoxilo tales como trifluorometoxilo y difluorometoxilo. El más preferido es trifluorometoxilo.

• El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo y más preferentemente cloro o bromo.

• El término "arilo", empleado por sí solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. El preferido es un grupo fenilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que **R**¹ represente "arilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos y más preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo (y más preferentemente de entre fluoro, bromo, metoxilo y trifluorometilo). Son ejemplos de tales grupos arilo fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo y 4-yodofenilo (y preferentemente 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-bromofenilo y 4-bromo-2-fluoro-fenilo).

En el caso en que R^2 represente "arilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente mono- o di-sustituidos y más preferentemente di-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4) y fenilo (y preferentemente de entre halógeno). Son ejemplos de tales grupos arilo 4-bromofenilo y 2-cloro-3-fluorofenilo.

En el caso en que R^2 represente "alquilo(C_1-C_4) que está mono-sustituido con un grupo arilo" el término "arilo" significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos y más preferentemente mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), $-CH_2NHR^9$, $-SO_2NH_2$ y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, $-CH_2NHR^9$ y $-SO_2NH_2$ (y más preferentemente de entre $-CH_2NH_2$ y $-SO_2NH_2$). Son ejemplos de tales grupos arilo 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metilo)-fenilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino-metilo)-fenilo y 4-sulfamoil-fenilo (y preferentemente 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo y 4-sulfamoil-fenilo).

- El término "ariloxilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo ariloO- en el cual el grupo arilo es tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido de un grupo ariloxilo es fenoxilo.

- El término "heteroarilo", empleado por sí solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5- a 10- miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidil, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que R^1 represente "heteroarilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos tal como se emplean en R^1 son furanilo (en particular furan-2-ilo), oxazolilo (en particular oxazol-5-ilo), isoxazolilo (en particular isoxazol-3-ilo), tienilo (en particular tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), tiadiazolilo (en particular [1,2,4]tiadiazol-5-ilo), imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo y imidazol-2-ilo), piridilo (en particular piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (en particular pirimidin-5-ilo), indolilo (en particular indol-1-ilo y indol-5-ilo), bencimidazolilo (en particular bencimidazol-2-ilo), benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo y benzotiazol-5-ilo), benzoisotiazolilo (en particular benzoisotiazol-5-ilo) y benzo[2,1,3]oxadiazolilo (en particular benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo). Los grupos heteroarilo más preferidos son furanilo (en particular furan-2-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), piridilo (en particular piridin-2-ilo y piridin-3-ilo) y benzotiazolilo (en particular benzotiazol-5-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente tal como son empleados en R^1 están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_2)-carbonilo, (C_1-C_2)fluoro-alquilo, fluoroalcoxilo(C_1-C_2), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_2)-carbonilo, nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Más preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente de entre halógeno, metilo y acetilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos tal como son empleados en R^1 furan-2-ilo, 5-acetil-furan-2-ilo (preferido), 5-metil-furan-2-ilo, 2-acetil-oxazol-5-ilo, 5-*iso*-butil-isoxazol-3-ilo, 5-*terc*-butil-isoxazol-3-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-3-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-bromo-tiazol-2-ilo (preferido), 5-metil-tiazol-2-ilo, 4-*terc*-butil-tiazol-2-ilo, 4-acetil-tiazol-2-ilo, 5-nitro-tiazol-2-ilo, 5-ciano-tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilo, 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, 4,5-dimetil-imidazol-2-ilo (preferido), 5-bromo-piridin-2-ilo (preferido), 5-metil-piridin-2-ilo (preferido), 6-cloro-piridin-3-ilo (preferido), 6-bromo-piridin-3-ilo (preferido), 2-cloro-pirimidin-5-ilo, indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, indol-5-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo, 6-cloro-benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo (preferido), 2-metil-benzotiazol-5-ilo, 3-metil-benzoisotiazol-5-ilo y benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo.

En el caso en que R^2 represente "heteroarilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos tal como son empleados en R^2 son isoxazolilo (en particular isoxazol-4-ilo), pirazolilo (en particular pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo) y piridilo (en particular piridin-3-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente tal como son empleados en R^2 están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4) y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por metilo y fenilo. Son

ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos tal como son empleados en R^2 5-fenil-isoxazol-4-ilo (preferido), 1,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 1-fenil-pirazol-5-ilo (preferido) y 4-metil-piridin-3-ilo.

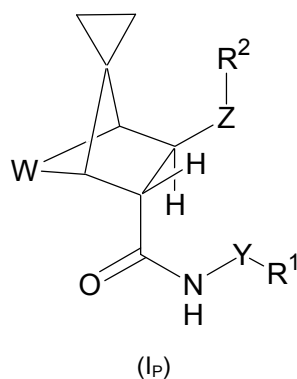
En el caso en que R^2 represente "alquilo(C_1-C_4) que está mono-sustituido con un grupo heteroarilo" el término "heteroarilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heteroarilo preferidos son furanilo (en particular furan-3-ilo), isoxazolilo (en particular isoxazol-4-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-4-ilo), imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo y imidazol-2-ilo), pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo), triazolilo (en particular [1,2,4]triazol-1-ilo), piridilo (en particular piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), indolilo (en particular indol-3-ilo) y bencimidazolilo (en particular bencimidazol-2-ilo). Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono- o disustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), $-CH_2NHR^9$, $-SO_2NH_2$ y fenilo. Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C_1-C_4) y fenilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos furan-3-ilo, 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2,5-dimetil-tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo (preferido), 4,5-dimetil-imidazol-2-ilo (preferido), pirazol-1-ilo (preferido), 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo (preferido), 1-etil-5-metil-pirazol-3-ilo (preferido), 5-metil-pirazol-4-ilo, 1-etil-3-metil-pirazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo (preferido), piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, indol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo (preferido) y 1-metil-bencimidazol-2-ilo.

- El término "heterociclilo", empleado por sí solo o en combinación, significa un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente del grupo constituido por azufre, oxígeno y nitrógeno (preferentemente oxígeno y nitrógeno), en donde uno o dos grupos metileno adyacentes al átomo de nitrógeno están opcionalmente reemplazados por grupos carbonilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo azetidino, oxetano, pirrolidino, pirrolidono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinono, oxazolidinono, oxazolidinono, tiazolidinono, tiazolidinono, piperidino, piperidono, piperazino, piperazino, piperazino, piperazino, piperazino, morfolinilo, morfolinono, tiomorfolinilo, tiomorfolinono y dioxano. Son ejemplos preferidos azetidino, pirrolidino, pirrolidono, tetrahidrofuranilo, imidazolidinono, piperidino, piperidono, piperazino, morfolinilo y dioxano. El grupo heterociclilo puede estar no sustituido o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso en que R^2 represente "heterociclilo" el término significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos tal como son empleados en R^2 son azetidino (en particular azetidino-3-ilo), pirrolidino (en particular pirrolidino-3-ilo) y piperidino (en particular piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo). Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_6), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o mono-sustituidos 1-*terc*-butoxicarbonil-azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo (preferido), 1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo (preferido), 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo (preferido), 1-metil-piperidino-4-ilo, 1-etil-piperidino-4-ilo, 1-(3-metil-butil)-piperidino-4-ilo, 1-bencil-piperidino-4-ilo y 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-4-ilo.

En el caso en que R^2 represente "alquilo(C_1-C_4) que está mono-sustituido con heterociclilo" el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los grupos heterociclilo preferidos son pirrolidino (en particular pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), pirrolidono (en particular pirrolidono-1-ilo), tetrahidrofuranilo (en particular tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinono (en particular imidazolidinono-2-on-1-ilo), piperidino (en particular piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (en particular piperazino-1-ilo), morfolinilo (en particular morfolino-4-ilo) y dioxano (en particular 1,4-dioxano-2-ilo). Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) (preferido) o *terc*-butoxicarbonilo. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o mono-sustituidos pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, 1-metil-pirrolidino-2-ilo, 1-etil-pirrolidino-2-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidino-2-ilo, pirrolidono-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, imidazolidinono-2-on-1-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidino-4-ilo, 4-metil-piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo y 1,4-dioxano-2-ilo. Son ejemplos preferidos de tales grupos heterociclilo no sustituidos o mono-sustituidos pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, 1-metil-pirrolidino-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, imidazolidinono-2-on-1-ilo, piperidino-4-ilo, 4-metil-piperazino-1-ilo y 1,4-dioxano-2-ilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I_p)



en la que

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

5 **Y** representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C₁-C₄) y **R**¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno; o

10 ariloxilo; o

ciclohexilo, que está no sustituido o mono-sustituido con metilo; o

alquil(C₁-C₂)-carbonilo; o

alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

o **Y** representa junto con **R**¹ un grupo alquilo(C₄-C₆);

15 **Z** representa -C(O)NR³-* o -CH₂NR⁴C(O)-*,

en donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R²;

R² representa

cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o -CONH₂; o

20 alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NR⁷R⁸; o

25 alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo(C₃-C₆); con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o *tert*-butoxicarbonilo; o con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -H₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo; o

heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *tert*-butoxicarbonilo; o

30 un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo; o

un grupo seleccionado de entre 1-carbamoil-2-fenil-etilo, 1-metoximetil-2-fenil-etilo, 2-morfolin-2-fenil-etilo, 1-(1-piperidincarbonil)-etilo, 2-fenil-vinilo, 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o 2-metoxi-etilo;

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

35 **R**⁵ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o *tert*-butoxicarbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

R^7 y R^8 representan de manera independiente uno de otro hidrógeno o metilo; y

R^9 representa hidrógeno o *terc*-butoxicarbonilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 3) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 1), en los cuales

W representa $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$;

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C_1-C_4);

10 R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_2)-carbonilo, fluoroalquilo(C_1-C_2), fluoroalcoxilo(C_1-C_2), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno;

Z representa $-C(O)NR^3-^*$ o $-CH_2NR^4C(O)-^*$,

en donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^2 ;

R^2 representa

15 • cicloalquilo(C_3-C_6) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo, pirrolidin-1-il-metilo o $-CONH_2$; o

• alquilo(C_1-C_6) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquilio(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, hidroxilo, ciano, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^7R^8$ o alcoxilo(C_1-C_4) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o

20 • alquilo(C_1-C_5) que está mono-sustituido

◊ con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4), o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C_1-C_4) y alcoxi(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2); o

25 ◊ con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), $-CH_2NH_2$ y $-SO_2NH_2$; o

30 • fluoroalquilo(C_3-C_5) que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido (preferido) o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno y alquilo(C_1-C_4); o

• heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_6), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo; o

35 • un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4) y fenilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) o 2-metoxi-etilo; o

R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de piperidina, anillo que está sustituido con amino-alquilo(C_1-C_4) (preferentemente amino-metilo);

R^4 representa hidrógeno o metilo;

40 R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) o *terc*-butoxicarbonilo;

R^6 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_3);

R^7 y R^8 representan de manera independiente uno de otro hidrógeno o metilo; o

R^7 y R^8 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de pirrolidina;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los cuales

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C₁-C₄);

- 5 **R¹** representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxilo(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno;

Z representa -C(O)NR³-* o -CH₂NR⁴C(O)-*;

- 10 en donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R²;

R² representa

cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o -CONH₂; o

alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), alcoxil(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NR⁷R⁸; o

- 15 **R²** representa alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄); o

alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂; o

- 20 **R²** representa heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *tert*-butoxicarbonilo; o

un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo;

- 25 **R²** representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o 2-metoxi-etilo;

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o *tert*-butoxicarbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃); y

- 30 **R⁷** y **R⁸** representan de manera independiente uno de otro hidrógeno o metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) ó 3), en los cuales

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

- 35 **Y** representa un enlace;

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno (preferentemente bromo), alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo), alcoxilo(C₁-C₄) (preferentemente metoxilo), alquil(C₁-C₂)-carbonilo (preferentemente acetilo), y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferentemente trifluorometilo);

- 40 **Z** representa -C(O)NR³-*;

en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R²;

R² representa

- cicloalquilo(C₃-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo; o
- alquilo(C₁-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄)

(preferentemente etilitio), hidroxilo, ciano, $-NR^5R^6$, $-C(O)NH_2$ o alcoxilo(C_1-C_4) opcionalmente mono-sustituido (preferentemente metoxilo o etoxi), en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o

- alquilo(C_1-C_5), que está mono-sustituido

5 \diamond con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo (preferentemente metilo), o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo; o

10 \diamond con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C_1-C_4) (preferentemente metilo) y $-CH_2NH_2$; o

- fluoroalquilo(C_3-C_5), que está mono-sustituido con heterociclil (preferentemente pirrolidin-1-ilo); o
- heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo;

15 R^3 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo) o 2-metoxi-etilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo) o *terc*-butoxicarbonilo; y

R^6 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 6) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en los cuales

W representa $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$;

Y representa un enlace;

25 R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos o mono-sustituidos, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo constituido por halógeno (preferentemente bromo), alquilo(C_1-C_4) (preferentemente metilo), alcoxilo(C_1-C_4) (preferentemente metoxilo), alquil(C_1-C_2)-carbonilo (preferentemente acetilo) y fluoroalquilo(C_1-C_2) (preferentemente trifluorometilo);

Z representa $-C(O)NR^3-*$,

en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R^2 ;

R^2 representa

30 cicloalquilo(C_3-C_6), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo; o

alquilo(C_1-C_6), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_4) (preferentemente metoxilo o etoxilo), alquilitio(C_1-C_4) (preferentemente etilitio), hidroxilo, ciano, $-NR^5R^6$ o $-C(O)NH_2$; o

35 alquilo(C_1-C_4), que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo; o

alquilo(C_1-C_4), que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C_1-C_4) (preferentemente metilo) y $-CH_2NH_2$; o

heterociclilo;

40 R^3 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo) o 2-metoxi-etilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo) o *terc*-butoxicarbonilo; y

R^6 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_3) (preferentemente metilo o etilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

7) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con

una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los cuales

W representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 5 8) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los cuales

W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 9) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en los cuales

- 10 **Y** representa un enlace;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 10) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 7) a 8), en los cuales

Y representa un grupo alcanodiilo(C_1-C_4) (preferentemente metanodiilo);

- 15 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 11) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) ó 7) a 10), en los cuales

- 20 **R¹** representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_2)-carbonilo, fluoroalquilo(C_1-C_2), fluoroalcoxilo(C_1-C_2), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 12) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en los cuales

- 25 **R¹** representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos o mono-sustituidos, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo constituido por halógeno (preferentemente bromo), alquilo(C_1-C_4) (preferentemente metilo), alcoxilo(C_1-C_4) (preferentemente metoxilo), alquil(C_1-C_2)-carbonilo (preferentemente acetilo) y fluoroalquilo(C_1-C_2) (preferentemente trifluorometilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 30 13) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 7) a 10), en los cuales

R¹ representa ariloxilo (preferentemente fenoxilo), ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, alquil(C_1-C_2)-carbonilo (preferentemente acetilo) o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo (preferentemente metoxi-carbonilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 35 14) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 7) u 8), en los cuales

Y representa junto con **R¹** un grupo alquilo(C_4-C_6) o un grupo amino-alquilo(C_4-C_6);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 40 15) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 7) u 8), en los cuales

Y representa junto con **R¹** un grupo alquilo(C_4-C_6);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 16) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 7) u 8), en los cuales

Y representa junto con **R¹** un grupo amino-alquilo(C₄-C₆);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 7) u 8), en los cuales

5 **Y** representa un grupo (C₁-C₂)alcanodiilo (preferentemente etano-1,2-diilo) y **R¹** representa

- un grupo arilo, grupo que está no sustituido, mono-, di, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno (preferentemente fluoro, cloro y bromo), alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y alcoxilo(C₁-C₄) (preferentemente metoxilo); o
- benzo[d][1,3]dioxolilo;

10 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en los cuales

Z representa -C(O)NR³*, en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R²;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 19) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) ó 7) a 17), en los cuales

Z representa -CH₂NR⁴C(O)*, en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R²; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 20) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) ó 7) a 19), en los cuales

R² representa

cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo, pirrolidin-1-il-metilo o -CONH₂; o

25 alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁷R⁸ o de manera opcional alcoxilo(C₁-C₄) mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o

alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) , o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂); o

30 alquilo(C₁-C₅), que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) , -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂; o

fluoroalquilo(C₃-C₅), que está mono-sustituido con heterociclilo; o

35 heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo; o

un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 21) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) ó 7) a 19), en los cuales

R² representa

cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o -CONH₂; o

45 alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NR⁷R⁸; o

alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄); o

5 alquilo(C₁-C₄), que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂; o

heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *terc*-butoxicarbonilo; o

10 un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) ó 7) a 19), en los cuales

R² representa

15 cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo; o

alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄) (preferentemente etiltio), hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -C(O)NH₂ o I alcoxilo(C₁-C₄) (preferentemente metoxilo o etoxilo) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o

20 alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo (preferentemente metilo), o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo; o

alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y -CH₂NH₂; o

25 fluoroalquilo(C₃-C₅), que está mono-sustituido con heterociclilo (preferentemente pirrolidin-1-ilo); o

heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

30 **R²** representa

cicloalquilo(C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo; o

alquilo(C₁-C₄) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄) (preferentemente metoxilo o etoxilo), alquiltio(C₁-C₄) (preferentemente etiltio), hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NH₂; o

35 alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo; o

alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y -CH₂NH₂; o

heterociclilo;

40 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 5) ó 7) a 19), en los cuales

45 **R²** representa cicloalquilo(C₃-C₆) (preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo, hidroxi-metilo, amino-metilo, pirrolidin-1-il-metilo o -CONH₂ (y preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

R² representa cicloalquilo(C₃-C₆) (preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo) que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

5 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) ó 7) a 19), en los cuales

10 **R²** representa alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁷R⁸ o alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

15 **R²** representa alquilo(C₁-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NH₂ (preferentemente flúor, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶ o -C(O)NH₂);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 5) ó 7) a 19), en los cuales

20 **R²** representa (C₂-C₅)alquilo que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, hidroxilo, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁷R⁸, metoxilo, etoxilo o 2-(pirrolidin-1-il)-etoxilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) ó 7) a 19), en los cuales

25 **R²** representa

alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo o etilo), o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) (preferentemente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo); o

30 alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂ (y preferentemente de entre metilo y -CH₂NH₂);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 30) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

R² representa alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo; o

40 alquilo(C₁-C₄) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y -CH₂NH₂;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 5) o 7) a 19), en los cuales

45 **R²** representa alquilo(C₁-C₅) que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo (preferentemente metilo), o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

5 **R²** representa alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo o *n*-butilo y más preferentemente *n*-butilo) que está mono-sustituido con heterociclilo, que está no sustituido (preferido) o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 29) a 32), en los cuales

10 el heterociclilo es seleccionado del grupo constituido por azetidino (preferentemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (preferentemente pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), tetrahidrofuranilo (preferentemente tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinonilo (preferentemente imidazolidin-2-on-1-ilo), piperidino (preferentemente piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (preferentemente piperazino-1-ilo), morfolino (preferentemente morfolino-4-ilo) y 1,4-diazepano (preferentemente 1,4-diazepano-1-ilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 34) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

20 **R²** representa alquilo(C₁-C₅) (preferentemente alquilo(C₁-C₃)) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂ (y preferentemente de entre metilo y -CH₂NH₂);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

25 **R²** representa alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo, etilo o *n*-propilo) que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos (preferentemente no sustituidos o mono-sustituidos), en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y -CH₂NH₂;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

30 36) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los cuales

R² representa alquilo(C₁-C₅) (preferentemente alquilo(C₁-C₃)) que está mono-sustituido con un grupo heteroarilo, que está no sustituido, mono- o di-sustituido (preferentemente no sustituido o di-sustituido) con alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 37) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 5) ó 7) a 19), en los cuales

R² representa fluoroalquilo(C₃-C₅) que está mono-sustituido con heterociclilo (preferentemente pirrolidino-1-ilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 38) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 37), en los cuales

fluoroalquilo(C₃-C₅) significa 3-fluorobutilo (preferido) o 3,3-difluorobutilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

39) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) o 7) a 19), en los cuales

45 **R²** representa heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆) o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidino-1-il-metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) ó 6 a 19), en los cuales

5 **R**² representa heterociclilo que está no sustituido (preferido) o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

41) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18) ó 20) a 40), en los cuales

R³ representa hidrógeno (preferido), metilo, etilo o 2-metoxi-etilo;

10 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

42) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) ó 7) a 19), en los cuales

R² y **R**³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de piperidina, anillo que está sustituido con amino-alquilo(C₁-C₄) (preferentemente amino-metilo);

15 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 7) a 17) ó 19) a 40), en los cuales **R**⁴ representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 44) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), 26) a 28), 41) ó 43), en los cuales

R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), 26) a 28), 41), 43) ó 44), en los cuales

25 **R**⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

46) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 7) a 21), 26), 28), 41) ó 43), en los cuales

R⁷ y **R**⁸ representan hidrógeno;

30 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

47) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 7) a 19), 41) ó 43), en los cuales

R⁹ representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 48) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 47), en los cuales la configuración absoluta de los centros estereogénicos es tal como se ilustra en la fórmula I_{St1} anterior;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 49) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de espiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 47), en los cuales la configuración absoluta de los centros estereogénicos es tal como se ilustra en la fórmula I_{St2} anterior;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50) Los compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo

constituído por:

- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-iso-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-*N,N*-dimetil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-((3-aminometil-fenil)-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-piperidinil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-(*N,N*-dietil-amino)-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-pirrolidinil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2,2-trifluoro-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(*N*-metil-amino)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-tetrahidrofuranil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-etilsulfanil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-(*N,N*-dietil-amino)-pent-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-*terc*-butoxicarbonil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-hidroxi-prop-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-imidazolidin-2-on-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-hidroxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶,N⁶-bis-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciano-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-pirazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(4-aminometil-fenil)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-etil-N⁶-(2-dietilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-imidazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-([1,4]-dioxan-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-hidroxi-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(metil-*terc*-butoxicarbonil-amino)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-pirrolidin-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-1*H*-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(furan-3-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-dimetil-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dimetil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(*N-terc*-butoxicarbonil-amino)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metil-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2*S*)-1-hidroxi-4-metil-pent-2-il]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(metoxi-carbonil)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-bis-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-1-carbamoil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-dietil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-*terc*-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-(3-metil-butil)-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-piridin-2-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-*N-terc*-butoxicarbonil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(hexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-fenil-2-morfolino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dietil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-morfolin-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-piperidin-1-il-propan-1-on-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-bencil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-hexilo(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3,3-dimetil-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-metil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-morfolino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-{[(3-*N-terc*-butoxicarbonil-aminometil)-fenil]-metil}-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-propil-N⁶-(ciclopropilmetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-1-carbamoil-2-fenil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2*S*)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(4-*N-terc*-butoxicarbonil-aminometil-fenil)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-azetidil-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-2-metoxi-1-bencil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2-imidazolidin-2-on-1-il)-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-(dimetil-amino)-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-bromopiridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R**)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-pentil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-[(4-metil-fenil)-metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-metoxicarbonil-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(ciclohexilometil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R**)-N⁵-(4-metil-ciclohex-1-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-oxo-hexil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-nitro-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R**)-N⁵-(5-cloro-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-ciano-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R**)-N⁵-(furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(1-(4-bromofenil)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-trifluorometoxifenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R**)-N⁵-(2-fenoxi-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(3-metil-butil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-butil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-metil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

45 (5*R**)-N⁵-(2-metil-benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

- dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-fenil-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-oxo-pentil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-propil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(3-metil-benzo[d]isotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(1*H*-indol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-etil-butil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(benzo[2,1,3]oxadiazol-4-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-*terc*-butil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(3-(2-metil-1*H*-indol-1-il)-propil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-(1*H*-indol-1-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(2-metoxi-fenil)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(5-fenil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butirilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2-cloro-fenil)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-metoxi-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(*N,N*-dimetil-aminocarbonil)-propionil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilcarbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-metoxicarbonil-butanoil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(pentanoilamino-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-aminocarbonil-propionil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-metil-piridine-3-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(isobutirilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-etil-piperidin-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-piridin-3-il-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(3-metoxi-propionil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-cloro-3-fluoro-fenil-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-pirrolidin-1-il-butanoilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(ciclopentil-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(*N,N*-dimetil-amino)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(2-(2-cloro-fenil)-acetil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-ciclopropil-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-1*H*-indol-3-il-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(butanoilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(4-fluoro-fenil)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-fenil-acriloilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[[5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbonil]-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-acetil-fenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-acetil-tiofen-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-trifluorometil-fenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-5-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-yodofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-(iso-butil)-isoxazol-3-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(2-bromo-tiofen-4-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida; y
- (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- o sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;
- 35 debe entenderse para cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que un centro estereogénico que no esté específicamente asignado puede encontrarse en la configuración absoluta (*R*) o (*S*) y que un doble enlace que no se esté específicamente asignado puede encontrarse en la configuración (*E*) o (*Z*). En especial, para un compuesto mencionado en la lista anterior que tenga la configuración relativa (4*S**,5*R**,6*R**,7*R**), debe entenderse que también se abarca el enantiómero respectivo con la configuración absoluta (4*R*,5*S*,6*S*,7*S*) y/o el enantiómero respectivo con la configuración absoluta (4*S*,5*R*,6*R*,7*R*).
- 40 51) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) tal como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo constituido por:
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dimetilamino-3-oxopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-amino-4-oxobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidino-3-oxopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-amino-2-oxoetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-piperidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(azetidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-morfolino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-metil-piperazin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-4-oxobutil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoksi)etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-((3*R*,6*S*)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-acetil-piperazin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*cis*-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-((3*R*)-fluoropirrolidino)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-((3*S*)-fluoropirrolidino)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(5-pirrolidino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*trans*-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-metilamino-3-oxopropil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(2-acetil-tiazol-5-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(2,6-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R*^{*})-N⁵-(2,3-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(3-fluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(3,5-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R*^{*})-N⁵-(4-cloro-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-fluoro-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R*^{*})-N⁵-(4-trifluorometoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-isopropoxi-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-4-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-acetil-oxazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(2-metoxi-pirid-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromo-pirazin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-metil-piridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45

- (5*R*)-N⁵-(2-bromo-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-pirrolidino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-fluoroetil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R*)-N⁵-(5-bromopirid-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R*)-N⁵-(2-bromotiazol-5-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(3-hidroxi-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R)-N⁵-(4-bromo-3-clorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5R)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-(aminometil)fenil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R*)-N⁵-(2-bromo-tiazol-5-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶,N⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(isobutil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-*terc*-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶,N⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R*)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-Aminobutil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-Aminopentil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R**)-N⁵-(2-(ciclohexen-1-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-(piridin-2-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R**)-N⁵-(2,4,6-trifluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2,4-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-[(2-acetil-tiazol-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-(3-cloro-2-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R**)-N⁵-[(5-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(3-acetilfenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R**)-N⁵-(3-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2,3,5-trifluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(3,5-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R**)-N⁵-(3-acetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(3-difluorometoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

45 (5*R**)-N⁵-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-acetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-[(2,6-dicloropiridin-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,5-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(2-metoxi-5-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-3,6-difluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(2-isopropoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-cloro-4-metoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(3,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-metoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-bromofenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-(3,4-dimetilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-metilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(2-(4-fluorofenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(2-(2,4-dimetilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-etoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(2-(piridin-2-il)etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-N⁶-(*N*-isopentil-piperidin-4-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-[(4-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6*R*^{*})-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(pirrolidin-1-il)pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-hidroxietil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-hidroxipropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-hidroxibutil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-metil-3-hidroxi-prop-2-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-(2-hidroxietoksi)etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-[(1-hidroxi-ciclohexil)metil]-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(*trans*-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(*cis*-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-(*N*-metilamino)-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(3-(N-metilamino)-propil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(piperidin-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(pirrolidin-2-il)-metil]- (4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(piperidin-2-il)-metil]- (4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(piperidin-3-il)-metil]- (4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(azetidín-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(*cis*-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(*trans*-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida; y

(5R*)-N⁵-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

o sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

15 Para cualquiera de los compuestos indicados en lo que antecede debe entenderse que un centro estereogénico que no esté específicamente asignado puede encontrarse en la configuración absoluta (*R*) o (*S*) y que un enlace doble que no esté específicamente asignado puede encontrarse en una configuración (*E*) o (*Z*). Especialmente, para un compuesto mencionado en la lista anterior que tenga una configuración relativa (4S*,5R*,6R*,7R*), debe entenderse que también se abarca el enantiómero respectivo con la configuración absoluta (4R,5S,6S,7S) y/o el enantiómero respectivo con la configuración absoluta (4S,5R,6R,7R).

25 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos de fórmula (I) marcados con ²H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) salvo que uno o más átomos han sido cada uno reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente aquellos marcados con ²H (deuterio) y las sales de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ²H (deuterio) más pesado puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, produciendo por ejemplo una mayor semivida *in-vivo* o un menor requerimiento de dosificación, o puede conducir a una menor inhibición de las enzimas citocromo P450, lo que produce por ejemplo un mejor perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados sólo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse de manera análoga con los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variante isotópica de los reactivos o materias primas adecuada.

30 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base, orgánicas o inorgánicas, no tóxicas, Lit. por ejemplo "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

35 Cuando se emplea la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende decir también un compuesto, sal o similar en singular.

40 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para ser empleados como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor ALX y/o FPRL2, *i.e.* actúan como agonistas del receptor ALX y/o como agonistas de FPRL2, y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la activación del receptor ALX y/o FPRL2 tal como las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, los trastornos alérgicos, las infecciones retrovirales mediadas por VIH, los trastornos cardiovasculares, la neuro-inflamación, los trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por prión y trastornos mediados por amiloide (en especial la enfermedad de Alzheimer); de manera adicional son útiles para la modulación de respuestas inmunitarias (especialmente aquellas provocadas por vacunación). En especial, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, trastornos alérgicos, trastornos cardiovasculares, neuro-inflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por prión y trastornos mediados por amiloide (en especial la enfermedad de Alzheimer).

50 En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos.

Las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y los trastornos alérgicos incluyen, pero no están limitadas a, uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos siguientes:

5 1) Lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome disneico agudo/en adultos (SDA); enfermedad pulmonar, o del pulmón, o de las vías respiratorias, obstructiva crónica (EPOC o EVROC), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a las mismas; enfisema; así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias causada por terapias con otros fármacos, en particular otras terapias con fármacos de inhalación. Especialmente, las enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y los trastornos alérgicos incluyen EPOC y EVROC.

10 2) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen bronquitis de cualquier tipo u origen.

3) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen bronquiectasis, y pneumoconiosis de cualquier tipo u origen.

15 4) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida posterior a una infección bacteriana.

20 5) En una realización adicional los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son particularmente adecuadas para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

5a) En particular, enfermedades inflamatorias se refiere a trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias incluyendo hiper-neutrofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones. Otros trastornos relacionados con neutrófilos también incluyen periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.

25 5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades de la piel tal como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angitis por hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis.

30 5c) Otras enfermedades inflamatorias también se relacionan con enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades y afecciones que afectan el ojo tal como uveítis (anterior, intermedia y posterior), uveítis del síndrome de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de queratoconjuntivitis seca de Sjögren, y conjuntivitis primaveral (y especialmente conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral); enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis de la nariz y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica); y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes, o que tienen un componente o etiología autoinmune, tales como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad autoinmune inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis crónica por hipersensibilidad, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (y especialmente lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, pneumonitis crónica por hipersensibilidad, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis).

45 5d) Otras enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune incluyen artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto y diabetes de tipo I o II.

50 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de corazón, pulmón, corazón y pulmón combinados, hígado, riñón, trasplantes de páncreas, trasplantes de piel o de la córnea, y la prevención de la enfermedad injerto frente a huésped, tal como ocurre en algunos casos tras trasplante de médula ósea, particularmente en el tratamiento de rechazo agudo o crónico de xenoinjerto o en el trasplante de células que producen insulina, por ejemplo, islotes de las células pancreáticas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de infecciones retrovirales mediadas por el VIH.

Las enfermedades retrovirales mediadas por el VIH incluyen, pero no están limitadas a, uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos causados por las cepas de VIH-1 y VIH-2 tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Los trastornos cardiovasculares se refieren a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y con las enfermedades de los órganos dependientes. Los estados de enfermedad del árbol cardiovascular y las enfermedades de los órganos dependientes incluyen, pero no están limitadas a, trastornos del músculo cardíaco (cardiomiopatía o miocarditis) tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, miocardiopatía alcohólica, miocardiopatía inducida por fármacos, miocardiopatía isquémica, y miocardiopatía hipertensa; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedades macrovasculares) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, y las arterias popliteales; trastornos de los vasos sanguíneos pequeños (enfermedades microvasculares) debidos a toxicidad, inducidos por fármacos y metabólicos (incluyendo hipertensión y/o diabetes) tales como arteriolas retinales, arteriolas glomerulares, el vasa nervorum, arteriolas cardíacas, y capas capilares asociadas del ojo, riñón, corazón, y de los sistemas nerviosos central y periférico; y, ruptura de placas de lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos principales tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteales.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de neuro-inflamación. Neuro-inflamación se refiere a producción celular de moléculas de señalización, activación de la glia o activación de las rutas y respuestas gliales, citoquinas o quimoquinas pro-inflamatorias, activación de astrocitos o activación de las rutas y respuestas de astrocitos, activación de microglía o activación de las rutas y respuestas microgliales, respuestas oxidativas relacionadas con el estrés tal como producción de óxido nítrico sintetasa y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y proteína post sináptica de densidad 95 (PSD-95), componentes de la cascada de complemento, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad de la proteína quinasa (por ejemplo, actividad de proteína quinasa asociada a la muerte), déficits de comportamiento, daño celular (por ejemplo, daño de células neuronales), muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales), y/o depósito de amiloide β de las placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos.

En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero no están limitados a, epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple remitente recurrente, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome aislado clínicamente, enfermedad de Alper, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de la médula espinal, daño traumático del cerebro, neuralgia del trigémino, polineuropatía inflamatoria crónica demielinante, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngeal, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva hereditaria, síndromes de discos vertebrales herniados, rotos o prolapsados, espoliditis cervical, trastornos del plexus, síndrome de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, disminución cognitiva leve, disminución cognitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington (y especialmente epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple remitente recurrente, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alper, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, traumatismo de la médula espinal, daño traumático del cerebro, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngeal, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva hereditaria, síndromes de discos vertebrales herniados, rotos o prolapsados, espoliditis cervical, trastornos del plexus, síndrome de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, disminución cognitiva leve, disminución cognitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. El dolor incluye, pero no está limitado a, dolor neuropático ejemplificado por condiciones tales como neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía diabética dolorosa, dolor post-apoplejía, dolor post-amputación, dolor mielopático o dolor radiculopático, dolor facial atípico y síndrome similar a causalgia.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por príón. Las enfermedades mediadas por príón, también conocidas como encelopatías espongiiformes transmisibles (EET), incluyen, pero no están limitadas a, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGS), insomnio letal familiar (ILF) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

- 5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuadas para el tratamiento de trastornos mediados por amiloide. Los trastornos mediados por amiloide son definidos como enfermedades y trastornos que son causados por, o que están asociados con amiloide o con proteínas similares a amiloide. Las enfermedades y trastornos causados por amiloide o por proteínas similares a amiloide incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de
- 10 Alzheimer (EA), incluyendo enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de capacidad cognitiva de la memoria tal como por ejemplo, deterioro cognitivo leve (DCL); demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otrarealización, las enfermedades y trastornos causados por o asociados con amiloide o por proteínas similares al amiloide incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de amiloide de cadena liviana, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob,
- 15 enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpo de inclusión (MCI), diabetes de inicio en la edad adulta, y amiloidosis cardíaca senil (y especialmente parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpo de inclusión (MCI), diabetes de inicio en la edad adulta, y amiloidosis cardíaca senil).

- 20 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la modulación de respuestas inmunitarias.

La modulación de respuestas inmunitarias incluye, pero no está limitada a, procedimientos basados en la administración a un sujeto, de una composición de al menos un antígeno y al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 En algunos casos, la composición que contiene el antígeno se administra en primer lugar, seguida de la administración de una composición de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene el antígeno se administra en último lugar. Las diferentes composiciones pueden administrarse de manera simultánea, cercanas en secuencia, o separadas en el tiempo. Dichos procedimientos y composiciones se proporcionan para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, provocar, aumentar,
- 30 intensificar o modular de manera deliberada una respuesta inmunitaria adaptativa y/o innata). Las ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:

- 1) Una respuesta inmunitaria acelerada tras la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el antígeno, en comparación con la administración del antígeno por sí solo;
- 35

2) Una sensibilidad mayor a cantidades pequeñas de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que habitualmente no inducen respuestas inmunitarias fuertes; y

3) Tratamientos anti-tumorales más efectivos.

- 40 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de fibrosis cística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, curación de heridas, nefropatía diabética, reducción de la inflamación en tejidos transplantados, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

- Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de
- 45 enfermedades seleccionadas de entre uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos siguientes:

- 1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos tales como lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome disneico agudo/del adulto (SDA); enfermedad pulmonar o del pulmón o de las vías respiratorias obstructiva crónica (EPOC, o EVROC), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociadas con los mismos; y asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma grave, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras una infección bacteriana (y especialmente lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome disneico agudo/del adulto (SDA); y asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma grave, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras una infección bacteriana;
- 50

- 2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de la vía respiratoria incluyendo hiperneutrofilia ya que afecta a la vía respiratoria y/o los pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angitis por hipersensibilidad, urticaria, lupus
- 55

eritematoso, y epidermolisis;

5 3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tal como enfermedades y condiciones que afectan al ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral; enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas las reacciones autoinmunitarias o que tienen una componente o etiología autoinmunitaria; y enfermedades inflamatorias autoinmunitarias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn);

4) Infecciones retrovirales mediadas por el VIH tales como enfermedades y trastornos causados por las cepas VIH-1 y VIH-2 tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309;

10 5) Neuroinflamación que se refiere a la producción de moléculas de señalización, activación de la glía o activación de rutas y respuestas gliales, citoquinas o quimoquinas proinflamatorias, activación de astrocitos o de rutas y respuestas de astrocito, activación de microglía o de rutas y respuestas microgliales, respuestas oxidativas relacionadas con el estrés tales como depósito de amiloide β de las placas amiloides;

6) Trastornos neurológicos tales como apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson;

15 7) Enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), tales como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGS), insomnio letal familiar (ILF) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ);

8) Trastornos mediados por amiloide;

9) Fibrosis quística, curación de heridas y enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

20 La invención también se refiere a el uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y composiciones y formulaciones farmacéuticas y de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51).

25 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como el agente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

30 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 51) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser llevada a cabo de una manera que sea conocida para cualquier persona experimentada en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica junto con materiales vehiculantes adecuados sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

40 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento, procedimiento que comprende la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I_P, I_{ST1} o I_{ST2} en el presente documento debe ser entendida también como una referencia a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y pertinente. Las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula I se aplican por supuesto *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_P, a los compuestos de fórmula I_{ST1} y a los compuestos de fórmula I_{ST2} así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, de fórmula I_P, de fórmula I_{ST1} o de fórmula I_{ST2}. Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la invención.

50 Salvo respecto de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa "alrededor de") ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa "alrededor

de”) ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” (ta) tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse mediante los procedimientos siguientes, mediante los procedimientos presentados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o con los disolventes particulares que se empleen, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experimentada en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

10 Si no se indica otra cosa, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , W , Y y Z son tal como se definieron para la fórmula (I). Otras abreviaturas empleadas se definen en la sección experimental.

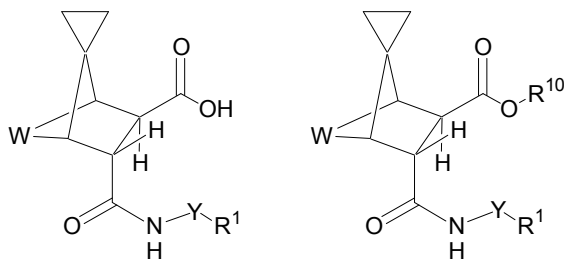
15 Las reacciones de los alcoholes con cloruro de metanosulfonilo pueden producir la formación del cloruro respectivo o del derivado mesilato respectivo dependiendo de las condiciones de reacción empleadas; es bien sabido en la técnica que incluso pequeños cambios en tales condiciones de reacción pueden tener una influencia en el resultado de tales reacciones; se debe entender que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, podrían ser útiles como electrófilos en las reacciones discutidas más adelante.

20 En algunos casos los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , W , Y y Z podrían ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas a continuación, y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (PG, *Protective Groups*). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (v por ejemplo “*in Organic Synthesis*”, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asume que tales grupos protectores están en su lugar según sea necesario.

A. Síntesis de los productos finales

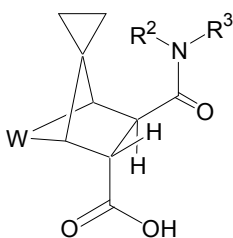
Las secciones A.a) a A.g) a continuación en el presente documento describen procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

25 A.a) Los compuestos de fórmula (I) en los cuales Z representa $-C(O)NR^{3-*}$ pueden prepararse a partir de los ácidos carboxílicos de estructura 1 mediante reacción con una amina R^2R^3NH apropiada usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP, o DCC / HOAt, o PyBOP, o HATU / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 . De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el
30 acoplamiento de ácidos carboxílicos de estructura 1 con una amina R^2R^3NH apropiada usando $POCl_3$ en un disolvente adecuado tal como DCE/piridina (1:1). De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de estructura 1 vía la formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno). De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los ésteres de
35 estructura 2 en los cuales R^{10} representa alquilo (C_1-C_2) con una amina R^2R^3NH apropiada usando $AlMe_3$ en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .



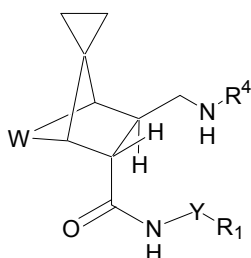
Estructura 1 Estructura 2

40 A.b) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales Z representa $-C(O)NR^{3-*}$ pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de estructura 3 con una amina R^1-Y-NH_2 apropiada usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP o DCC / HOAt en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 . De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de estructura 3 con una amina R^1-Y-NH_2 apropiada usando $POCl_3$ en un disolvente adecuado tal como DCE/piridina
45 (1:1).



Estructura 3

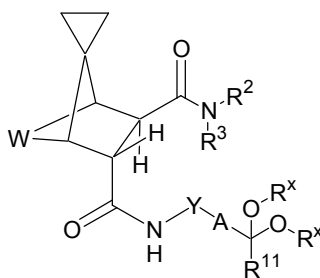
- 5 A.c) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales **Z** representa $-\text{CH}_2\text{-NR}^4\text{C(O)-}^*$ pueden prepararse a partir de aminas de estructura 4 con un ácido carboxílico apropiado R^2COOH usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP o DCC / HOAt en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .



Estructura 4

- 10 A.d) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^1 representa o contiene un grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_2$)-carbonilo pueden prepararse mediante la desprotección de un cetal de estructura 5, en el cual **A** representa un enlace (en el caso en que **Y** represente un grupo alcanodiilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)) o un grupo arilo o heteroarilo, usando un ácido tal como HCl acuoso diluido en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente.

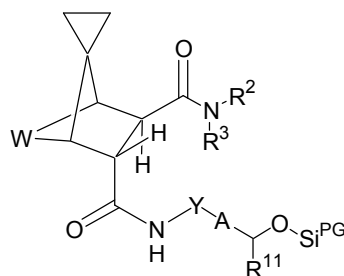
15



Estructura 5

R^{11} representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$) y R^x representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$) o ambos R^x forman en conjunto un puente etano-1,2-diilo.

- 20 A.e) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^1 representa o contiene un grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_2$)-carbonilo pueden prepararse mediante desprotección de un alcohol protegido con sililo de estructura 6, en el cual **A** representa un enlace (en el caso en que **Y** represente un grupo alcanodiilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)) o un grupo arilo o heteroarilo, usando por ejemplo TBAF en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de oxidación usando por ejemplo MnO_2 en un disolvente adecuado tal como AcCN.



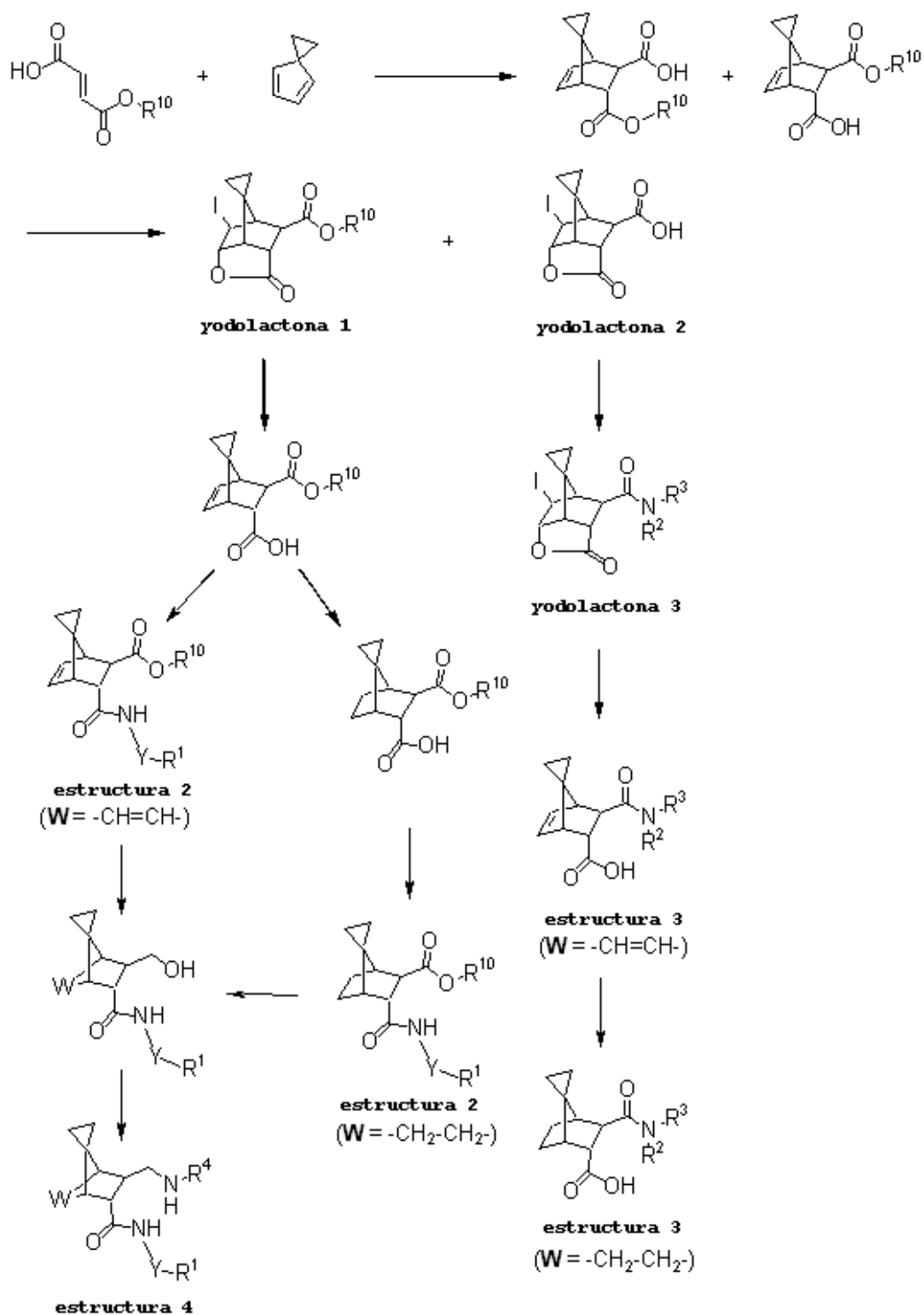
Estructura 6

R^{11} representa alquilo(C_1 - C_2) y Si^{PG} representa un grupo sililo protector apropiado tal como TMS, TIPS, TBDMS o TBDPS (preferentemente TBDMS)

- 5 A.f) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^2 contiene un grupo amino primario o secundario pueden prepararse mediante desprotección de la amina protegida correspondiente tal como amina protegida con *N-terc*-butoxicarbonilo usando un ácido tal como HCl en una mezcla de disolventes tal como dioxano y CH_2Cl_2 a una temperatura aproximadamente temperatura ambiente.
- 10 A.g) De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^2 contiene un grupo amida ($-C(O)NR^7R^8$) pueden prepararse mediante saponificación del éster correspondiente seguida de la activación del ácido carboxílico resultante vía un anhídrido mixto, por ejemplo usando cloroformiato de etilo y una base tal como Et_3N en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente, y reacción posterior con una amina R^7R^8NH apropiada.

B. Síntesis de intermedios

15 **B1. Síntesis de compuestos espiro**



Esquema 1

R^{10} representa alquilo (C_1-C_2)

5 Los compuestos de estructura 1 pueden obtenerse mediante saponificación de la fracción éster de los compuestos de estructura 2 usando una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como THF o EtOH.

Los compuestos de estructura 2 en los cuales **W** representa $-CH=CH-$ pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 1): a) Reacción de Diels-Alder entre espiro[2.4]hepta-4,6-dieno (preparado de acuerdo con J. W. Coe *et al. Org. Letters* **2004**, 6, 1589) y monoetil éster de ácido (*E*)-but-2-enedioico, disponible

comercialmente, en un disolvente adecuado tal como MeOH para obtener una mezcla de los productos *endo* y *exo*; b) yodolactonización usando KI e I₂ en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente para permitir la separación de los isómeros (yodolactona 1 (éster) y yodolactona 2 (ácido carboxílico)); c) retro-yodolactonización de la yodolactona 1 resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65 °C; y d) acoplamiento amida del ácido carboxílico resultante con una amina R¹-Y-NH₂ apropiada vía formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) en presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona o vía activación del ácido carboxílico usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂. Se debe entender que, en el caso en que el sustituyente R¹ representa o contiene un grupo (C₁-C₂)alquilcarbonilo, la función ceto respectiva puede ser protegida en las aminas empleadas en la etapa d) como un cetral o como un alcohol siliado; los intermedios obtenidos pueden luego ser transferidos a compuestos de estructura 5 ó 6 respectivamente (véase más adelante).

15 Los compuestos de estructura 2 en los cuales **W** representa -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 1): a) una reacción de Diels-Alder entre espiro[2.4]hepta-4,6-dieno y monoetil éster de ácido (*E*)-but-2-enedioico, disponible comercialmente, en un disolvente adecuado tal como MeOH para obtener una mezcla de los productos *endo* y *exo*; b) yodolactonización usando KI e I₂ en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente para permitir la separación de los isómeros (yodolactona 1 (éster) y yodolactona 2 (ácido carboxílico)); c) retro-yodolactonización de la yodolactona 1 resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura aproximadamente 65 °C; d) reducción del doble enlace usando ciclohexeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF; y e) acoplamiento amida del ácido carboxílico resultante con una amina R¹-Y-NH₂ apropiada vía formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) en presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona o vía activación del ácido carboxílico usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂. En el caso en que el sustituyente R¹ representa o contiene un grupo (C₁-C₂)alquilcarbonilo, la función ceto respectiva puede ser protegida tal como se describe anteriormente (compuestos de estructura 2 en los cuales **W** representa -CH=CH-).

Los compuestos de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH=CH- pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 1): a) acoplamiento amida de yodolactona 2 con una amina R²R³NH, apropiada en la cual R², si contiene una función amina primaria o secundaria, podría requerir protección, por ejemplo como una amina *N-terc*-butoxicarbonilo protegida, vía formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno) en presencia de una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o vía activación del ácido carboxílico usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂; y b) retro-yodolactonización de la yodolactona 3 resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura aproximadamente 65 °C.

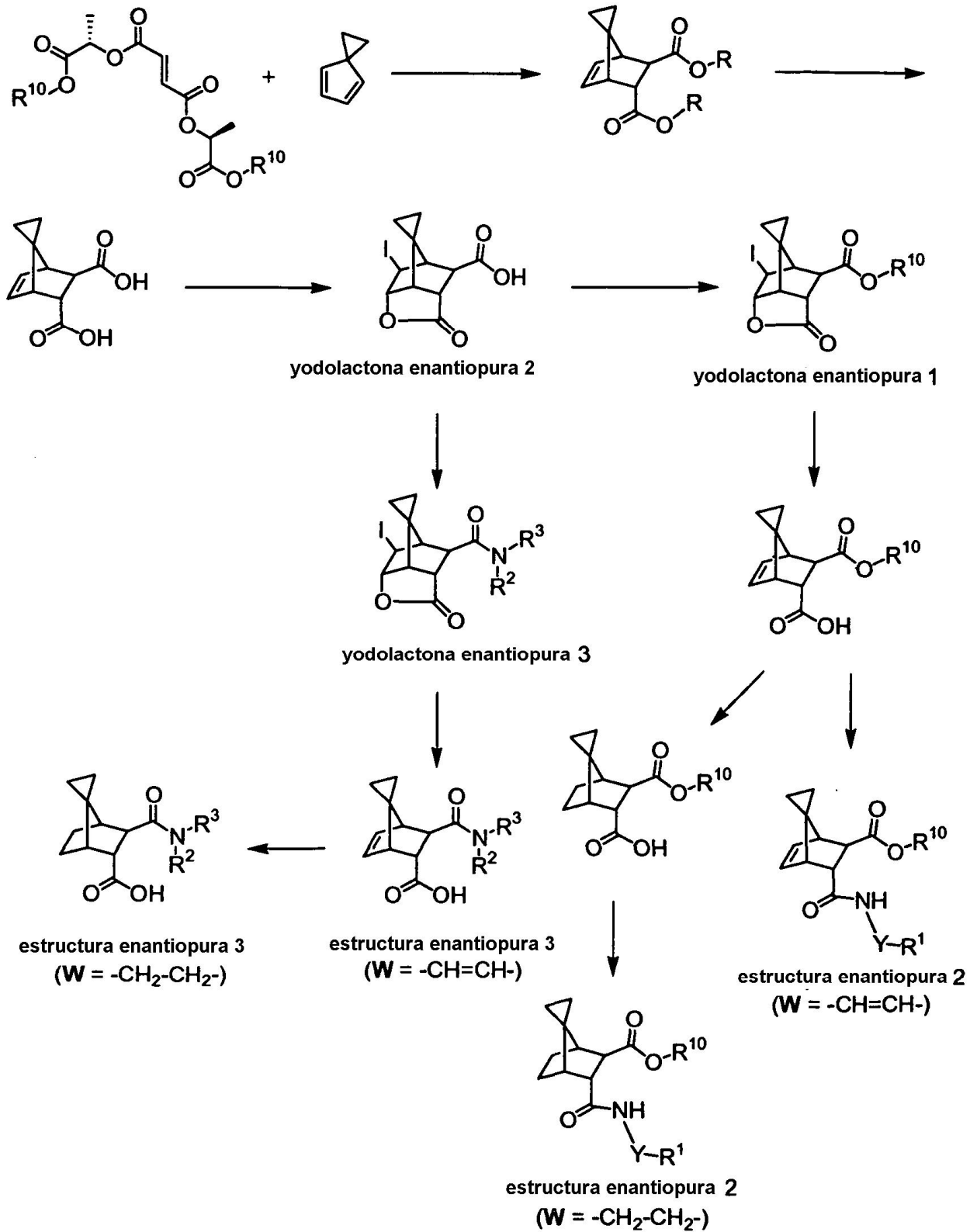
40 Los compuestos de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante reducción del doble enlace de los compuestos de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH=CH- usando por ejemplo hidrógeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o ciclohexeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF (véase esquema 1).

Los compuestos de estructura 4 pueden prepararse mediante la reducción del éster de los compuestos de estructura 2 usando un agente de reducción tal como LiBH₄ en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de aproximadamente 65 °C seguido de la formación del sulfonato correspondiente (por ejemplo, triflato) mediante la reacción del alcohol con un cloruro de sulfonilo o derivado anhídrido (por ejemplo, anhídrido sulfónico trifluorometano) en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura en el intervalo de -78 °C a 0 °C y reacción posterior con R⁴NH₂ en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ a una temperatura en el intervalo de -78 °C a temperatura ambiente. De manera alternativa el sulfonato intermedio puede ser convertido en la azida correspondiente usando azida de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura aproximadamente 80 °C y reducción posterior de la azida en la amina usando Ph₃P en un disolvente adecuado tal como THF/H₂O.

Los compuestos de estructuras 5 y 6 pueden prepararse a partir de los ésteres carboxílicos de estructura 2 en los cuales R¹ representa o contiene un grupo alquil(C₁-C₂)-carbonilo enmascarado (por ejemplo un alcohol siliado o una cetona protegida con acetal) mediante saponificación de la fracción éster usando una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como THF o EtOH, seguido por la reacción del ácido carboxílico obtenido con una amina R²R³NH apropiada usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP o DCC / HOAt en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂. De manera alternativa, los compuestos de estructuras 5 y 6 pueden prepararse a partir de los ésteres de estructura 2 en los cuales R¹ representa o contiene un grupo alquil(C₁-C₂)-carbonilo escondido con una amina R²R³NH apropiada

usando AlMe_3 en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 . Los compuestos de estructura 2 en los cuales \mathbf{R}^1 representa o contiene un grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_2$)-carbonilo escondido pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 usando una amina $\text{R}^1\text{-Y-NH}_2$ apropiada, en la cual \mathbf{R}^1 representa o contiene un grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_2$)-carbonilo escondido (ver antes).

- 5 De manera alternativa, los compuestos de estructuras 5 y 6 pueden prepararse a partir de los compuestos de estructura 3 mediante reacción con una amina $\text{R}^1\text{-Y-NH}_2$ apropiada en la cual \mathbf{R}^1 representa o contiene un grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_2$)-carbonilo enmascarado tal como se ha definido anteriormente usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP o DCC / HOAt en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .



Esquema 2

R^{10} representa alquilo(C_1-C_2) y R representa $(S)\text{-CH}(\text{Me})\text{COOR}^{10}$

Los compuestos enantiopuros de estructura 1 pueden obtenerse mediante saponificación de la fracción éster de los compuestos enantiopuros de estructura 2 usando una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como una

mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como THF o EtOH.

Los compuestos enantiopuros de estructura 2 en los cuales **W** representa -CH=CH- pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 2): a) Una reacción de Diels-Alder entre espiro[2.4]hepta-4,6-dieno y (*E*)-1,2-bis-[(1*S*)-1-etoxicarbonil-etoxi]-carbonil-eteno, disponible comercialmente, en un disolvente adecuado tal como hexano; la asignación de los centros estereogénicos de los intermedios obtenidos se llevó a cabo en base a una referencia bibliográfica (G. Helmchen et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1143), en la que se describe la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y (*E*)-1,2-bis-[(1*S*)-1-etoxicarbonil-etoxi]-carbonil-eteno; b) la saponificación de las fracciones éster con una base tal como LiOH en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de THF y agua; c) yodolactonización con KI e I₂ en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente para proporcionar yodolactona 2 enantiopura; d) esterificación del ácido carboxílico resultante usando condiciones estándar tales como TMSCH₂N₂ en un disolvente adecuado tal como MeOH o mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) y la reacción posterior con MeOH; e) retro-yodolactonización del éster de yodolactona resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65 °C; y f) acoplamiento amida del ácido carboxílico resultante con una amina R¹-Y-NH₂ apropiada mediante formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) en presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂. Se debe entender que, en el caso en que el sustituyente **R**¹ representa o contiene un grupo (C₁-C₂)alquilcarbonilo, la función ceto respectiva puede estar protegida en las aminas usadas en la etapa f) como un cetal o como un alcohol sililado.

Los compuestos enantiopuros de estructura 2 en los cuales **W** representa -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 2): a) esterificación de la yodolactona 2 enantiopura usando condiciones estándar tales como TMSCH₂N₂ en un disolvente adecuado tal como MeOH o vía formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) y reacción posterior con MeOH para proveer la yodolactona 1 enantiopura; b) retro-yodolactonización del éster de yodolactona resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura aproximadamente 65 °C; c) reducción del doble enlace usando ciclohexeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF; y d) acoplamiento amida del ácido carboxílico resultante con una amina R¹-Y-NH₂ apropiada vía formación del cloruro de acilo (usando condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) en presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona o vía activación del ácido carboxílico usando condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂. Se debe entender que, en el caso en que el sustituyente **R**¹ representa o contiene un grupo (C₁-C₂)alquilcarbonilo, la función ceto respectiva puede estar protegida en las aminas usadas en la etapa d) como un cetal o como un alcohol sililado.

Los compuestos enantiopuros de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH=CH- pueden prepararse mediante la siguiente secuencia (véase esquema 2): a) acoplamiento amida de yodolactona 2 enantiopura con una amina R²R³NH adecuada, en la cual **R**², si contiene una función amina primaria o secundaria, podría requerir protección por ejemplo como una amina *N*-*tert*-butoxicarbonilo protegida, mediante formación del cloruro de acilo (en condiciones estándar tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno) en presencia de una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o mediante activación del ácido carboxílico en condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂; y b) retro-yodolactonización de la yodolactona 3 enantiopura resultante usando un exceso de cinc en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65 °C.

Los compuestos enantiopuros de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante reducción del doble enlace de compuestos enantiopuros de estructura 3 en los cuales **W** representa -CH=CH- con, por ejemplo, hidrógeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o ciclohexeno en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF (véase esquema 2).

Los compuestos enantiopuros de estructura 4 en los cuales **W** representa -CH=CH- o -CH₂-CH₂- pueden prepararse a partir de los compuestos enantiopuros de estructura 2 mediante analogía con la síntesis descrita en el esquema 1.

Los compuestos enantiopuros de estructuras 5 y 6 en los cuales **W** representa -CH=CH- o -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante analogía con el esquema 1.

De una manera general, los compuestos enantiopuros de estructura 1 pueden obtenerse ya sea de manera análoga a la síntesis de los compuestos racémicos de estructura 1 a partir de yodolactona 1 ó 2 enantiopura o mediante purificación por HPLC quiral de una mezcla de enantiómeros.

B2. Síntesis de las aminas R¹-Y-NH₂

Las aminas de fórmula R¹-Y-NH₂, si no están disponibles en el comercio, pueden prepararse por ejemplo mediante la siguiente secuencia: a) conversión del alcohol R¹-Y-OH en el mesilato o cloruro correspondiente usando, por ejemplo, MsCl en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂; b)

- 5 conversión del mesilato o cloruro en la azida correspondiente usando por ejemplo NaN₃ en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente 80 °C; c) reducción de la fracción azida ya sea usando Ph₃P y agua en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C, o mediante hidrogenación usando un catalizador metálico tal como Pd/C en un disolvente adecuado tal como MeOH. Los siguientes párrafos describen la síntesis de algunas de estas aminas.
- 10 La 1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) protección de 5-hidroximetil-2-furaldehído, disponible comercialmente, usando 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de toluen-4-sulfonato de piridinio en un disolvente tal como CH₂Cl₂; b) metilación del aldehído usando por ejemplo cloruro de metilmagnesio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) oxidación del alcohol secundario resultante usando un agente de oxidación tal como MnO₂ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una
- 15 temperatura aproximadamente 45 °C; d) remoción del grupo protector usando un ácido tal como Amberlyst 15 en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura aproximadamente 35 °C; e) cloración del alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente; f) formación de la azida correspondiente usando NaN₃ en un disolvente tal como DMF a una temperatura aproximadamente 80 °C; y g) reducción de la fracción azida usando Ph₃P y agua en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente 60 °C.

La 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) condensación de metil vinil cetona, disponible comercialmente, y nitrometano en presencia de un catalizador tal como KF/Al₂O₃ activado; b) protección de la cetona resultante con etilenglicol y un catalizador tal como *p*-TsOH en un disolvente tal como tolueno a una temperatura aproximadamente 120 °C; y c) reducción del grupo nitro usando un catalizador metálico tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH bajo una atmósfera de H₂.

25

La 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butilamina puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) condensación de acetoacetato de etilo, disponible comercialmente, y acrilonitrilo en presencia de una base tal como etilato de sodio; b) descarboxilación usando una base tal como Na₂CO₃ en un disolvente tal como agua a una temperatura de aproximadamente 100 °C; c) protección de la cetona resultante con etilenglicol y un catalizador tal como *p*-TsOH en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 120 °C; y d) reducción del nitrilo usando un agente de reducción tal como LiAlH₄ en un disolvente tal como Et₂O a una temperatura de aproximadamente 35 °C.

30

La [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metilamina puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) reacción de 2,4-dibromo-tiazol, disponible comercialmente, con un reactivo organo-litio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura aproximadamente -78 °C y formilación posterior con *N,N*-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de -78 °C a temperatura ambiente; b) reducción con un agente de reducción tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) protección del alcohol con un grupo protector tal como cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como diclorometano; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo de organo-litio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura aproximadamente -78 °C y acetilación posterior con *N,N*-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo de -78 °C a temperatura ambiente; e) formación de cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura aproximadamente 95 °C; f) desprotección del grupo sililo protector bajo condiciones estándar tales como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente o 0 °C; g) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C; h) formación de la azida correspondiente usando NaN₃ en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente 80 °C; y i) reducción de la fracción azida usando Ph₃P y agua en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente 60 °C.

35

40

45

La [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metilamina puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) litiación de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]dioxolano, disponible comercialmente, con un reactivo de organo-litio tal como *n*-butil litio en presencia de *N,N,N,N*-tetrametil-etilenediamina en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior adición de DMF; b) reducción con un agente de reducción tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) cloración del alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) formación de la azida correspondiente usando NaN₃ en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente 80 °C; y e) reducción de la fracción azida usando Ph₃P y agua en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente 60 °C.

50

55

La 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-oxazol-5-il-metilamina puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) reacción de 1,3-oxazol, disponible comercialmente, con un reactivo de órgano-magnesio tal como cloruro de *iso*-propilmagnesio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -10 °C y acetilación posterior

60

	AcCN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	AlMe ₃	trimetil aluminio
	ac.	acuoso
5	atm.	atmósfera
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	p.eb.	punto de ebullición
	(<i>n</i> -)Bu	butilo
	BuLi	<i>n</i> -butil litio
10	aprox.	aproximadamente
	Cbz	benciloxicarbonilo
	EVROC	enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica
	EPOC	enfermedad pulmonar o del pulmón obstructiva crónica
	DAD	detector de matriz de diodos
15	CD	células dendríticas
	DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
	PL-DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero
	DCE	1,2-dicloroetano
	DIPEA	diisopropiletilamina
20	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	AE	acetato de etilo
25	CE ₅₀	concentración semimáxima efectiva
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etil-carbodiimida
	ELSD	detección por dispersión de luz evaporativa
	eq.	equivalente(s)
	ES+	electro-nebulización, ionización positiva
30	Et	etilo
	Éter o Et ₂ O	dietiléter
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOH	etanol
	AF	ácido fórmico
35	FAD	autosómico dominante familiar
	FC	cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (flash chromatography)
	FLIPR	lector de imágenes fluorescentes de placas

	FPRL1	receptor formil-péptido tipo 1
	FPRL2	receptor formil-péptido tipo 2
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	HBSS	solución salina equilibrada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
	hept	heptano
	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
	HOBt	hidroxibenzotriazol
10	HOAt	7-aza-1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	CL-EM	cromatografía líquida - espectroscopía de masas
	l _{em}	longitud de onda de emisión
	l _{ex}	longitud de onda de excitación
15	LPS	lipopolisacárido
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	mM	milimolar
20	μM	micromolar
	ARNm	ácido ribonucleico mensajero
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	EM	espectroscopía de masas
	Ms	metanosulfonilo
25	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	RMN	resonancia magnética nuclear
	OAc	acetato
	org.	orgánico
30	<i>p</i>	<i>para</i>
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
	PG	grupo protector
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinfosfonio
	fr	factor de retención
35	rpm	revoluciones por minuto
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado

	SCX	intercambiador de cationes fuerte
	TBA	tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBME	éster de metil <i>terc</i> -butilo
5	TBDMS	<i>terc</i> -butil-dimetil-sililo
	TBDPS	<i>terc</i> -butil-difenil-sililo
	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
10	TIPS	tri-isopropil-sililo
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetil-sililo
	t_R	tiempo de retención
	UV	ultravioleta
15	Vis	visible

I QUÍMICA

General. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). Salvo que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Como material SCX se emplea SiliaBond® SCX de Silicycle.

20 Como DCC soportada en polímero se emplea PL-DCC de Polymer Laboratories.

Como SO₂Cl soportado en polímero se emplea PL-SO₂Cl de Polymer Laboratories.

25 La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se lleva a cabo con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄. La cromatografía preparativa de capa fina (TLC) se lleva a cabo con placas de 0,2 o de 0,5 mm: Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄. La detección se lleva a cabo con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH 5% (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento posterior.

La cromatografía ultrarrápida en columna (FC) y la filtración se llevan a cabo usando gel de sílice *60 Merck* (0,063-0,200mm) o gel de sílice *Macherey-Nagel* (0,063-0,200mm): elución con EA, Et₂O, hept, hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

30 La MPLC se lleva a cabo usando columnas isolute® SPE Flash SI II de International Sorbent Technology, elución con EA, Et₂O, hept, hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

Condiciones de CL-EM 01 (si no se indica otra cosa): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6 x 50 mm ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

35 Condiciones de CL-EM 01b (si no se indica otra cosa): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Xbridge C18 5 µM, 4,6 x 50 mm ID de Waters. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

40 Condiciones de CL-EM 02 (si no se indica lo contrario): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Plus MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6 x 50 mm ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

Condiciones de CL-EM 05 (si no se indica otra cosa): Analítica: Bomba binaria Dionex GHP 3200, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85, columna: Xbridge C18 5 µM, 4,6 x 50 mm ID de Waters, con

termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

5 Condiciones de CL-EM 05b (si no se indica otra cosa): Analítica: Bomba binaria Dionex GHP 3200, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax Extend C18 1,8 μm, 4,6 x 20 mm de Agilent Technologies, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 2% B → 95% B durante 1,20 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

10 Condiciones de CL-EM 05c (si no se indica otra cosa): Analítica: Bomba binaria Dionex GHP 3200, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax SB-AQ 1,8 μm, 4,6 x 20 mm ID de Agilent Technologies, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

15 Condiciones de CL-EM 06 (si no se indica otra cosa): Analítica: Bomba binaria Dionex HPG-3000, EM: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Ascentis C18 2,7 μm, 3 x 30 mm ID de Sigma-Aldrich, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H₂O + 0,05% AF; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,40 min. Flujo: 3,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R se expresa en minutos.

20 Condiciones de CL-EM 07 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Xbridge C18 2,5 μm, 4,6 x 30 mm ID de Waters, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,00 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

25 Condiciones de CL-EM 07b (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax SB-Aq 3,5 μm, 4,6 x 50 mm ID de Agilent Technologies, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,00 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

30 Condiciones de CL-EM 07c (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Atlantis T3 5 μm, 4,6 x 30 mm ID de Waters, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,00 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EN, t_R se expresa en minutos.

35 Condiciones de CL-EM 07d (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Ascentis Express C18 2,7 μm, 4,6 x 30 mm ID de Sigma-Aldrich, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04%; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 2% B → 95% B durante 1,20 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

40 Condiciones de CL-EM 04 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Xbridge C18 5 μm, 4,6 x 50 mm ID de Waters, con termostato en el compartimento del Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O/NH₃ (c(NH₃) = 13 mmol/l); B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 2% B → 95% B durante 1,20 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

45 Condiciones de CL-EM AF (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm ID de Waters, con termostato en el Acquity UPLC Column Manager. Eluyentes: A: H₂O + AF al 0,05%; B: AcCN + AF al 0,05%. Procedimiento: Gradiente: 2% B → 98% B durante 2,00 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

50 Condiciones de CL-EM TFA (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ Detector, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm ID de Waters, con termostato en el Acquity UPLC Column Manager. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,05%; B: AcCN + TFA al 0,05%. Procedimiento: Gradiente: 2% B → 98% B durante 2,00 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

55 HPLC preparativa: X-Bridge C18 5 μm, 50 x 19 mm ID de Waters. Eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,5%; B: AcCN; Gradiente: 10% B → 90% B durante 5 min. Flujo: 40,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se expresa en minutos.

HPLC quiral, analítica: a) Columna Regis Whelk, 4,6 x 250 mm, 10 μ m. Eluyente A: EtOH + Et₃N al 0,05%. Eluyente B: hexano. Flujo: 1 ml/min. b) ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 5 μ m. Eluyente A: EtOH + Et₃N al 0,05%. Eluyente B: hexano. Flujo: 1 ml/min. c) ChiralCel OD, 4,6 x 250 mm, 10 μ m. Eluyente A: EtOH + Et₃N al 0,1%. Eluyente B: hexano. Flujo: 0,8 ml/min. Detección: UV/Vis, t_R se expresa en minutos.

- 5 HPLC quiral, preparativa: a) Columna Regis Whelk 01, 50 x 250 mm. Flujo: 100 ml/min. b) ChiralPak AD, 20 x 250 mm. Flujo: 10 ml/min. c) ChiralCel OD, 20 μ m, 50 mm x 250 mm. Flujo: 100 ml/min. Detección: UV/Vis, t_R se expresa en minutos.

- Condiciones CG-EM 01: Thermo Trace GC Ultra, detector Thermo DSQ II MS, Thermo TriPlus Autosampler, columna: Zebtron ZB-5 MS, 15 m x 0,25 mm ID, 0,25 μ m de película, Flujo de la columna: 2,0 ml/min, Gas portador: Helio, Tasa de partición: 20, Temperatura de entrada del SSL: 200 °C, Gradiente de temperatura: 60 °C a 300 °C desde 0,0 min a 4,0 min., 300 °C isoterma desde 4,0 min a 5,0 min., Ionización: ionización química con CH₄ como gas reactivo.
- 10

- RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); los desplazamientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuatriplete, p = quintuplete, hex = hexuplete hept = heptuplete, m = multiplete, br = señal ancha, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz.
- 15

Se emplea un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® de ThalesNano.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero en ningún caso limitan el alcance de la misma.

Procedimientos generales

20 **Procedimiento general A: Acoplamiento de amida (1):**

- En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N₂), a una amina (3,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,3 M) se añadieron DMAP (0,25 eq.), EDC.HCl (2,0 eq.) y DIPEA (1,0-3,0 eq., cuando sea necesario). Después, se añadió una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,1 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se introdujo en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute® HM-N de Separtis) tratada con HCl 1 M (1,0 ml por g de Isolute®). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.
- 25

Procedimiento general B: Acoplamiento de amida (2):

- En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N₂), una mezcla del ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (3,0 eq.) y HOAt o HOBt (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (10 ml por 0,5 mmol de HOAt) se añadió a la resina PL-DCC (4,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) en presencia de PS-DIPEA cuando sea necesario. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró con una jeringa de separación de fases Isolute® se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.
- 30

Procedimiento general C: Acoplamiento de amida (3):

- 35 En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N₂), una mezcla del ácido carboxílico (1,0 eq.) y una amina (1,0 eq.) en DCE/piridina (1:1, 0,2 M) se enfrió hasta -10 °C. Se añadió POCl₃ (2,5 eq.) en DCE/piridina (1:1, 1,2 M) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se introdujo en una jeringa con tierra de diatomeas (Isolute® HM-N de Separtis) tratada con NaOH 1 M (1,0 ml por g de Isolute®). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.
- 40

Procedimiento general D: Acoplamiento de amida (4):

- 45 En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N₂), a una mezcla de la amina (1,0 eq.) y un ácido carboxílico (1,2 eq.) en CH₂Cl₂ (10 ml por mol de ácido) se añadió una solución de HOBt (1,25 eq.), DMAP (0,25 eq.), EDC.HCl (1,5-2,0 eq.) y DIPEA (4,0-5,0 eq.) en CH₂Cl₂ (6 ml por mmol de HOBt). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute® HM-N de Separtis) tratada con HCl 1 M (1,0 ml por g de Isolute®). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general E: Acoplamiento de amida (5):

- 50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) se añadió una amina (1,0-2,0 eq.), EDC.HCl (2,0-3,0 eq.), DIPEA (3,0-6,0 eq., cuando sea necesario) y DMAP (0,25 eq.). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

5 Procedimiento general F: Amidación de Weinreb:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de una amina (2,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,4 M) se añadió AlMe_3 (1,0 M en heptano, 6,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del éster (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Cuidadosamente se añadió NaHCO_3 acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general G: desprotección de dioxolano:

15 En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N_2), una solución 0,06 M de dioxolano (1,0 eq.) en THF se trató con HCl 1 N (2,7 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se añadió NaOH 1 N acuoso y el producto se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general H: desprotección de Boc:

20 En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N_2), una solución 0,06 M de la amina Boc-prottegida (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (+ 1 gota de MeOH) se trató con HCl 4 N en dioxano (15 ml/mmol amina) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC o HPLC dando el compuesto deseado.

Procedimiento general I: Acoplamiento amida (6):

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se añadió HOBt (1,2 eq.), DMAP (0,25 eq.), EDC-HCl (2,5 eq.) y DIPEA (4,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió una solución de una amina (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general J: Acoplamiento amida (7):

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,1 M) se añadió cloruro de oxalilo (1,1 eq.) y algunas gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Luego se añadió una solución de una amina (2,2 eq.) en CH_2Cl_2 (0,4 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Luego se añadieron agua y CH_2Cl_2 , las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general K: Acoplamiento amida (8):

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una mezcla del ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,0 eq.) y HOBt (1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (1 ml por 0,3 mmol de HOBt) se añadió a una resina PL-DCC (2,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general L: Acoplamiento amida (9):

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una mezcla del ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,1 eq.) y HATU (1,2 eq.) en THF/DMF 4:1 (1 ml por 0,2 mmol de HATU) se añadió DIPEA (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general M: Formación de carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió el éster (1,0 eq.) en THF (0,2 M) y se trató con NaOH 1 N acuoso (2,0 eq.) a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A una solución del ácido carboxílico crudo (1,0 eq.) y Et₃N (1,0 eq.) en THF seco (0,1 M) se añadió cloroformiato de etilo (1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y luego se añadió una amina (NH₃ acuoso (exceso) o MeNH₂ (1,0 eq.)). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó, luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general N: Acoplamiento amida (10):

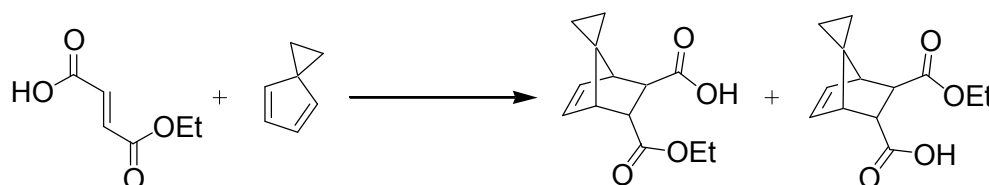
En un vial de vidrio, en atmósfera inerte (N₂), a una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) se añadieron HOBt (1,20 eq.), DMAP (0,25 eq.), EDC·HCl (2,5 eq.) y DIPEA (4,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió una amina (2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Se añadieron DMF (0,3 vol. CH₂Cl₂) y PL-SO₂Cl₂ (1,0 eq.) y después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h la mezcla se filtró (CH₂Cl₂) y concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

20 Espiro[2.4]hepta-4,6-dieno:

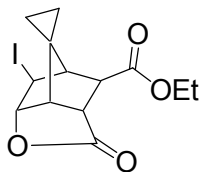
En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una mezcla de cloruro de benciltrietilamonio (18,0 g, 78 mmol) en una solución acuosa de NaOH al 50% (1,2 l) se calentó a 45 °C. Se añadió una solución enfriada de ciclopentadieno (formado mediante la rotura del dímero de ciclopentadieno a 180 °C, 140 ml, 1,70 mol) en 1,2-dicloroetano (122 ml, 1,55 mol) a la solución agitada de NaOH mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 55 °C. Después de completar la adición (aprox. 1,75 h), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El líquido marrón crudo se destiló a presión reducida (85-95 hPa) y se obtuvo el compuesto del título como un líquido incoloro (p.eb. = 45-50 °C a 80 hPa). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (m, 2H), 6,19 (m, 2H), 1,71 (s, 4H).

30 Reacción de Diels Alder - formación de ácido (5R*)-5-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(6R*)-6-carboxílico y de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico:

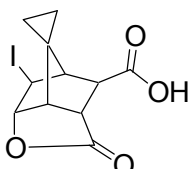


En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de monoetil éster de ácido (E)-but-2-enedioico (63,8 g, 0,44 mol) en MeOH (425 ml) se trató con espiro[2.4]hepta-4,6-dieno (57,6 ml, 0,57 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 11 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo crudo se recrystalizó en AE y pentano. Se obtuvo ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (producto *exo*) como un sólido blanco. Las aguas madre a continuación se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante FC (heptano/acetona, 2-5% de acetona) y el producto se obtuvo como una mezcla de los productos *endo/exo* (sólido amarillo). TLC: factor de retención (7:3 hept-acetona) = 0,29. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 373,99. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) □ 6,42 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (qd, J = 7,3, 1,3 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,74 (s br, 1H), 2,69 (s br, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,50 (m, 4H) para isómero puro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,40 (m, 1Ha + 1Hb), 6,23 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 1Ha), 6,16 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 1Hb), 4,18 (qd, J = 7,0, 1,3 Hz, 2Ha), 4,12 (qd, J = 7,3, 2,0 Hz, 2Hb), 3,73 (t, J = 4,3 Hz, 1Ha), 3,62 (t, J = 4,3 Hz, 1Hb), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 1Hb), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 1Ha), 2,75 (s br, 1Hb), 2,72 (s br, 1Ha), 2,67 (s br, 1Ha + 1Hb), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3Ha), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3Hb), 0,50 (m, 4Ha + 4Hb) para la mezcla de estereoisómeros.

Yodolactonización - formación de (±)-yodolactonas 1 (R¹⁰ = Et) y 2:



A una solución de ácido 6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (15,00 g, 63,5 mmol, mezcla de isómeros tal como se la obtiene anteriormente) en CH₂Cl₂ (95 ml) se añadió NaHCO₃ (5,87 g, 69,8 mmol), agua (286 ml), KI (39,00 g, 234,9 mmol) e I₂ (3,55 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. Las fases



- 5 se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (±)-yodolactona 1 (R¹⁰ = Et) (etil éster) como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (4:1 hept-acetona) = 0,25. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,02 min.; [M+H]⁺ = 363,53.
- 10 La fase acuosa se acidificó luego (pH = 1) y se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido crudo se purificó mediante FC para proveer (±)-yodolactona 2 (ácido carboxílico) como un sólido blanco. TLC: factor de retención (70:30:1,1 hept-acetona-MeOH) = 0,15. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,86 min.; [M+AcCN+H]⁺ = 376,49.

15 Retro-yodolactonización - formación de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (±)-yodolactona 1 (R¹⁰ = Et) (5,00 g, 13,8 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió polvo de cinc (13,54 g, 207,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se repartió usando agua y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 1:1) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,18. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 237,30.

25 Acoplamiento amida (con 4-bromo-anilina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (17,9 g, 75,6 mmol) en tolueno seco (350 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (10,1 ml, 113,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.

- 30 A una solución de este cloruro de acilo en CH₂Cl₂ seco (350 ml) se añadieron 4-bromoanilina (26,8 g, 151,3 mmol) y DIPEA (38,8 ml, 151,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trituró con MeOH y el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,46. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,09 min.; [M+H]⁺ = 390,30.

35 Saponificación - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 40 Una mezcla de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (2,70 g, 6,92 mmol) en EtOH (69 ml) y NaOH 1 N (69 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el EtOH se retiró usando presión reducida. El residuo se repartió usando HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 362,20.

45 Acoplamiento amida (con clorhidrato de metil éster de beta-alanina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-

N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R*)-N⁶-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (200 mg, 0,55 mmol) en tolueno seco (1,7 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min., se concentró a presión reducida y el residuo co-evaporado con tolueno (2x). El residuo se volvió a disolver luego en CH₂Cl₂ (0,7 ml) y se añadió a una mezcla de clorhidrato de metil éster de beta-alanina (85 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 3,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1N acuoso. Las fases se separaron, y la fase acuosa se retroextrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (6:4 hept-AE) = 0,35. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 446,90.

(5R*)-5-Hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-bromo-fenil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (±)-yodolactona 2 (1,00 g, 2,99 mmol) en tolueno seco (17 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,38 ml, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.
- A una solución de este cloruro de acilo en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadieron 4-bromoanilina (730 mg, 4,24 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 7:3) y la amida pura se obtuvo como una espuma naranja pálida. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,21. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,08 min.

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de la yodolactona anterior (1,29 g, 2,64 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió polvo de cinc (2,59 g, 39,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se repartió usando agua y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 4:6) y se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca. TLC: factor de retención (4:6 hept-AE) = 0,43. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 362,31.

Reducción de doble enlace - formación de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una suspensión desoxigenada de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (2,00 g, 8,46 mmol), Pd/C 10% (339 mg) y ciclohexeno (1,72 ml, 7,93 mmol) en THF seco (31 ml) se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,26. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 239,34.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-anilina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (2,00 g, 8,46 mmol) en tolueno seco (40 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,13 ml, 12,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.

- A una solución de este cloruro de acilo en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se añadieron 4-bromoanilina (3,00 g, 16,93 mmol) y DIPEA (4,35 ml, 25,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 7:3) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido café claro. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,46. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,13 min.; [M+H]⁺ = 392,30.

Saponificación - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- Una mezcla de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (2,78 g, 7,09 mmol) en EtOH (71 ml) y NaOH 1 N (71 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el EtOH se retiró usando presión reducida. El residuo se repartió usando HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo naranja. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,18. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,01 min.; [M+H]⁺ = 364,30.

Acoplamiento amida (con 4-pirrolidin-1-il-butilamina) - formación de (±)-yodolactona 3 (R² = 4-pirrolidin-1-il-butilo y R³ = H):

- 10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (±)-yodolactona 2 (6,92 g, 20,71 mmol) en CH₂Cl₂ seco (42 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,96 ml, 22,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadieron 4-(1-pirrolidino)-butilamina (3,00 g, 20,71 mmol) y DIPEA (3,55 ml, 20,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,12. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,74 min.; [M+H]⁺ = 459,30.

Retro-yodolactonización - formación de (5*R**)-5-hidroxycarbonil-(6*R**)-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida:

- 25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (±)-yodolactona 3 (R² = 4-pirrolidin-1-il-butilo y R³ = H) (7,11 g, 15,51 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió polvo de cinc (15,21 g, 232,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, filtrada, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (sílice en fase inversa C-18, H₂O/MeOH, 1:0 luego 0:1) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,64 min.; [M+H]⁺ = 333,34.

Reducción de éster - formación de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(hidroximetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (10,00 g, 25,62 mmol) en THF seco (120 ml) se añadió LiBH₄ (2,55 g, 64,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2,5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron NH₄Cl saturado acuoso y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 7:3) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,25. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 348,30.

Formación de amina vía triflato - formación de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(amino-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(hidroximetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (1,00 g, 2,87 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se añadió DIPEA (1,23 ml, 7,18 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (0,55 ml, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadió NH₃ en dioxano (0,5 M, 15 ml, 7,50 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja. TLC: factor de retención (9:1:0,1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) = 0,28. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 347,24.

Formación de amina vía triflato - formación de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(hidroximetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,4 ml) se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió anhídrido sulfónico de trifluorometano (0,09 ML, 0,57 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadió metilamina (2 M en THF, 1,73 ml, 3,46 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta

temperatura durante 1 h 30 minutos. Se añadieron agua y AE, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 361,29.

5 1-(5-Hidroximetil-furan-2-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama en atmósfera inerte (N₂), a una mezcla de 5-hidroximetil-2-furaldehído (100 g, 0,79 mol) y toluen-4-sulfonato de piridinio (10 g, 0,04 mol) en CH₂Cl₂ (1 l) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (150 ml, 1,62 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 28 °C (baño de agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (1 l), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y se evaporó a sequedad proporcionando 5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-carbaldehído crudo como un aceite amarillo.

El 5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-carbaldehído crudo (171 g) se disolvió en THF (1 L) y es enfriado a 1 °C. Luego se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 325 ml, 0,97 mol) mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua (1 L), TBME (1 L) y ácido cítrico acuoso al 40% (200 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y se evaporó a sequedad proporcionando el 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanol crudo. Parte del material crudo (96 g, 0,43 mol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 L) y se trató con MnO₂ (371 g, 4,26 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Luego la mezcla se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a sequedad proporcionando 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanona cruda como un aceite amarillo.

La 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanona cruda (89 g, 0,40 mol) es disuelta en MeOH (500 ml) y tratada con Amberlyst 15 (15 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró usando celite. Se añadió Et₃N (1 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con metilciclohexano y la 1-(5-hidroximetil-furan-2-il)-etanona se obtuvo como un aceite amarillo que solidificó con el reposo.

1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(5-hidroximetil-furan-2-il)-etanona (2,00 g, 14,27 mmol) en CH₂Cl₂ seco (29 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (2,58 ml, 18,55 mmol) seguido de DMAP (178 mg, 1,43 mmol) y Ms-Cl (1,33 ml, 17,13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se inactivó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando 1-(5-clorometil-furan-2-il)-etanona cruda como un aceite café. Parte de este material crudo (2,33 g, 14,72 mmol) se disolvió en DMF seco (50 ml) y se trató con NaN₃ (2,90 g, 44,16 mmol) a 80 °C durante 24 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 1-(5-azidometil-furan-2-il)-etanona cruda como un aceite marrón. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,81 min.; [M+AcCN+H]⁺ = 207,50.

A una solución de la azida cruda (500 mg, 3,03 mmol) en THF (15 ml) se añadieron Ph₃P (soportada en polímero, 3,0 mmol/g, 1,5 eq.) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que se completó la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Luego se añadieron NaHCO₃ acuosa saturada y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) y se obtuvo el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,27 min.; [M+AcCN+H]⁺ = 181,61.

45 5-nitro-pentan-2-ona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de metil cetona de vinilo (2,32 ml, 28,53 mmol) en nitrometano (29,6 ml) se añadió KF/Al₂O₃ activado (323 mg, preparado mediante la mezcla de KF y Al₂O₃ básico en agua seguido de concentración y secado) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Al₂O₃ neutro y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro.

2-metil-2-(3-nitro-propil)-[1,3]dioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y un aparato de Dean-Stark y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió 5-nitro-pentan-2-ona cruda (28,53 mmol) en tolueno seco (28 ml). Se añadieron etilenglicol (10,2 ML, 183,02 mmol) y *p*-TsOH (696 mg, 3,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se

concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 4:1) proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón pálido. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,21.

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina:

- 5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación, una mezcla de 2-metil-2-(3-nitro-propil)-[1,3]dioxolano (1,80 g, 10,27 mmol) y Pd/C 10% (176 mg) en MeOH seco (35 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ atmosférico durante 11 h. Luego la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,25 min.; [M+H]⁺ = 146,41.

Etil éster de ácido 2-acetil-4-ciano-butírico:

- 10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a etilato de sodio (preparado a partir de 62 mg de sodio en 8 ml de EtOH) se añadió acetoacetato de etilo (9,7 ml, 76,1 mmol). Luego se añadió acrilonitrilo (5 ml, 76,1 mmol) gota a gota a 40-45 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante toda la noche. El etanol se retiró y el residuo se lavó con 65 ml de agua que contenía 3,5 ml de ácido acético, se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se destiló (p.eb. = 95-105 °C a 1 atm) proporcionando el compuesto del título. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,29.

5-oxo-hexanonitrilo:

- 20 Una mezcla de etil éster de ácido 2-acetil-4-ciano-butírico (5,70 g, 31,1 mmol) y Na₂CO₃ (5,52 g, 52,1 mmol) en agua (55 ml) se agitó a reflujo durante 4 h. Después del enfriamiento, se añadió K₂CO₃ (1,9 g) y la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x) y luego con CH₂Cl₂ (4x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 65:35) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (65:35 hept-AE) = 0,21.

4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butironitrilo:

- 25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y un aparato de Dean-Stark y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió 5-oxo-hexanonitrilo (1,69 g, 15,2 mmol) en tolueno seco (10 ml). Se añadieron etilenglicol (4,24 ml, 76,0 mmol) y *p*-TsOH (289 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,94 min.

4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butilamina:

- 35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butironitrilo (2,23 g, 14,4 mmol) en Et₂O seco (2,5 ml) es agregada a una suspensión de LiAlH₄ (1,36 g, 35,9 mmol) en Et₂O seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (2 ml), NaOH acuoso al 15% (2 ml) y agua (4 ml). El precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con Et₂O. El filtrado se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón claro. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,32 min.; [M+H]⁺ = 160,29.

4-bromo-tiazol-2-carbaldehído:

- 40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 2,4-dibromo-tiazol (3,50 g, 14,41 mmol), disponible comercialmente, en Et₂O seco (120 ml) se trató con *n*-BuLi (5,9 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 14,72 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,35 ml, 14,47 mmol) y la mezcla es dejada entibiar hasta temperatura ambiente durante un período de tiempo de 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (10:1 -> 3:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,21. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,81 min.

- 50 (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió 4-bromo-tiazol-2-carbaldehído (1,68 g, 8,75 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió NaBH₄ (428 mg, 10,86 mmol) poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con AE (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron

usando Na₂SO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:1 -> 2:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,31. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,62 min [M+H]⁺ = 194,31.

4-bromo-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol:

- 5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂) se disolvió (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol (1,37 g, 7,06 mmol) en CH₂Cl₂ seco (21 ml). Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,17 g, 7,77 mmol) a 0 °C seguido de imidazol (985 mg, 14,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió K₂CO₃ acuoso al 10% (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,80.

1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanol:

- 15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 4-bromo-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol (1,94 g, 6,29 mmol) en Et₂O seco (50 ml) se añadió *n*-BuLi (2,76 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 6,92 mmol) a -78 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de agregar *N,N*-dimetilacetamida (1,17 ml, 12,58 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 -> 5:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,51. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,11 min.; [M+H]⁺ = 272,39.

2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol:

- 25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanol (1,77 g, 6,52 mmol) en etilenglicol (7 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (1,46 ml, 13,29 mmol) seguido por LiBF₄ (125 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 -> 3:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,56. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,11 min.; [M+H]⁺ = 316,36.

[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol:

- 35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol (1,30 g, 4,12 mmol) en THF seco (10 ml) se trató a 0 °C con TBAF (6,2 ml de una solución 1 M en THF, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. Luego la mezcla se diluyó con AE (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (5:1 -> 1:3 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,20. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 202,48.

[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metilamina:

- 45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol (745 mg, 3,70 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,67 ml, 4,79 mmol) seguido por DMAP (46 mg, 0,37 mmol) y Ms-Cl (0,37 ml, 4,67 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h 30 minutos, la reacción se apagó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, filtrada, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando de 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetilo éster de ácido metansulfónico crudo como un aceite amarillo. Parte de este material crudo (200 mg, 0,72 mmol) se disolvió en DMF seco (2,5 ml) y se trató con NaN₃ (50 mg, 0,76 mmol) a 80 °C durante 24 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua.
- 50 Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-azidometil-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 227,46.

- A una solución de la azida cruda (160 mg, 0,71 mmol) en THF (4,5 ml) se añadió Ph₃P (371 mg, 1,41 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (1:0 -> 9:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionando el compuesto del título como un

aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,37$ min.; $[M+H]^+ = 201,54$.

[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]dioxolano (5,00 g, 28,49 mmol), disponible comercialmente, en THF (145,0 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *N,N,N',N'*-tetrametil-etilendiamina (4,41 ml, 29,06 mmol) seguida por *n*-BuLi (18,14 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 29,06 mmol), manteniendo la temperatura a -78 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C antes de agregar DMF (6,74 ml, 87,22 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en NaH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con AE (2 × 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-carbaldehído crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,87$ min.; $[M+AcCN+H]^+ = 240,32$.

El material crudo se disolvió, en atmósfera inerte (N_2) en MeOH (51,2 ml) y se trató a 0 °C, poco a poco, durante 20 min., con $NaBH_4$ (1,35 g, 34,19 mmol en cinco porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (90 ml) y la fase acuosa se extrajo con AE (2 × 225 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept-AE) proporcionó el compuesto del título. TLC: factor de retención (50:50 hept-AE) = 0,40. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 201,46$.

[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metilamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol (5,00 g, 25,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (46 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (4,5 mL, 32,5 Mmol) seguido por DMAP (305 mg, 2,5 Mmol) y Ms-Cl (2,3 ml, 30,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano crudo como un aceite amarillo. Parte de este material crudo (953 mg, 4,36 mmol) se disolvió en DMF seco (15 ml) y se trató con NaN_3 (859 mg, 13,08 mmol) a 80 °C durante 24 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-azidometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il) crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 226,50$.

A una solución de la azida cruda (150 mg, 0,67 mmol) en THF (6 ml) se añadieron Ph_3P (soportado en polímero, 1,6 mmol/g, 2,0 eq.) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que se completó la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Luego se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 199,99$.

1-Oxazol-2-il-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1,3-oxazol (3,25 ml, 48,49 mmol), disponible comercialmente, en THF seco (34,00 ml) se trató con cloruro de isopropilmagnesio (24,00 ml de una solución 2,0 M en THF, 48,00 mmol) a -15 °C (mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de -10 °C). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 min. Luego se añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (4,12 ml, 38,79 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -14 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso al 20% (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hexano- Et_2O) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (6:4 hexano- Et_2O) = 0,27. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,47$ min.

1-Oxazol-2-il-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), se disolvió 1-oxazol-2-il-etanona (1,76 g, 15,84 mmol) en MeOH (30 ml). Se añadió $NaBH_4$ (811 mg, 20,59 mmol) poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. Se añadió agua (30 ml) y el MeOH se retiró a presión reducida. Luego la mezcla se extrajo con AE (7 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,33$ min.

2-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

5 inerte (N₂), se disolvió 1-oxazol-2-il-etanol (1,21 g, 10,71 mmol) en THF seco (50 ml). Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (3,23 g, 21,43 mmol) a temperatura ambiente seguido por imidazol (1,46 g, 21,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y AE (100 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hexano-Et₂O) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (4:1 hexano-Et₂O) = 0,39. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,08 min.; [M+H]⁺ = 228,56.

2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-carbaldehído:

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol (733 mg, 3,22 mmol) en THF seco (16 ml) se añadió *terc*-BuLi (2,62 ml de una solución 1,6 M en pentano, 4,19 mmol) a -78 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -40 °C y se enfrió a -78 °C antes de agregar *N,N*-dimetilformamida (0,49 ml, 6,44 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadieron agua (30 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, filtrados, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,33. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,08 min.; [M+H]⁺ = 256,37.

2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metanol:

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-carbaldehído (457 mg, 1,79 mmol) en MeOH (8 ml). Se añadió NaBH₄ (92 mg, 2,33 mmol) poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua (16 ml) y el MeOH se retira mediante presión reducida. Luego la mezcla se extrajo con AE (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 258,37.

2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metilamina:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metanol (760 mg, 2,95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,53 ml, 3,82 mmol) seguido por DMAP (36 mg, 0,30 mmol) y Ms-Cl (0,30 ml, 3,73 mmol). Después de agitar a 0 °C hasta que se completó la reacción, la reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol crudo como un aceite amarillo. El material crudo (2,95 mmol) se disolvió en DMF seco (15 ml) y trató con NaN₃ (205 mg, 3,01 mmol) a 80 °C durante 40 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 5-azidometil-2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,12 min.; [M+H]⁺ = 283,55.

40 A una solución de la azida cruda (700 mg, 2,48 mmol) en THF (12 ml) se añadieron Ph₃P (soportado en polímero, 1,6 mmol/g, 3,0 eq.) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que se completó la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Luego se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (1:0 -> 9:1 CH₂Cl₂-MeOH + 2% Et₃N) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,75 min.; [M+H]⁺ = 257,08.

(2-bromo-tiazol-5-il)-metanol:

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído (10,66 g, 55,51 mmol) se disolvió en MeOH (150 ml). NaBH₄ (2,71 g, 68,91 mmol) se añadió poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con AE (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el (2-bromo-tiazol-5-il)-metanol crudo como un aceite naranja. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,25. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,56 min [M+H]⁺ = 193,81.

2-bromo-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol:

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió (2-bromo-tiazol-5-il)-metanol (10,65 g, 54,88 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml). Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (9,58 g, 60,37 mmol) a 0 °C seguido por imidazol (7,66 g, 112,51 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:0 a 30:1 hept-AE) proporciona el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (9:1 hept-AE) = 0,46. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 1,13$ min $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,90$.

5 1-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de *n*-BuLi (4,3 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 10,75 mmol) en Et_2O seco (15 ml) se añadió una solución de 2-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol (3,03 g, 9,83 mmol) en Et_2O seco (10 ml) a -78 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de agregar *N,N*-dimetilacetamida (1,9 ml, 20,43 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (2:1 hept-AE) = 0,60. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,14$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,32$.

15 (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-5-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-etanona (1,00 g, 3,68 mmol) en etilenglicol (4 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (0,82 ml, 7,51 mmol) seguido por LiBF_4 (70 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 días. Se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo crudo (mezcla de productos siliado/de-siliado) en THF seco (10 ml) se trató a temperatura ambiente con TBAF (1,1 ml de una solución 1 M en THF, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se diluyó con AE, se lavó con salmuera, se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 -> 1:2 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (AE) = 0,47. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,60$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202,46$.

(2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-5-il)metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-5-il)metanol (389 mg, 1,93 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,35 ml, 2,50 mmol) seguido por DMAP (24 mg, 0,19 mmol) y Ms-Cl (0,19 ml, 2,40 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se apagó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación mediante FC (1:1 -> 1:2 hept-AE +1% Et_3N) proporcionó (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-5-il)metil metanosulfonato puro como un aceite amarillo pálido. Parte de este material (140 mg, 0,50 mmol) se disolvió en DMF seco (1 ml) y se trató con NaN_3 (35 mg, 0,53 mmol) a 80 °C durante 1 hora 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 5-(azidometil)-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol crudo como un aceite marrón. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,80$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,96$.

A una solución de la azida cruda (113 mg, 0,50 mmol) en THF (6 ml) se añadieron Ph_3P soportada en polímero (262 mg, 1,00 mmol) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,48$ min.

1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído (1,96 g, 10,00 mmol), disponible comercialmente, en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató a 0 °C con trimetilaluminio (15 ml de una solución 2 M en tolueno, 30,00 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Luego se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) seguido por NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). Luego la mezcla se trató con HCl 1 N (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,38. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,70$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208,38$.

1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanol (14,85 g, 71,37 mmol) en CH_3CN (160 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO_2 (34,47 g, 356,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente antes de ser filtrada a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida

proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,54. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,79 min.

2-bromo-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol:

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y un condensador en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanona (16,22 g, 78,71 mmol) en etilenglicol (85 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (18 ml, 164,19 mmol) seguido por $LiBF_4$ (1,51 g, 15,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 días. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 a 3:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,63. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 250,24.

5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-carbaldehído:

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-bromo-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol (5,00 g, 20,00 mmol) en Et_2O seco (40 ml) se añadió a $n-BuLi$ (8,40 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 21,00 mmol) a -78 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de agregar DMF (2,5 ml 32,29 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (100 ml), seguido por HCl 1 N acuoso (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (5x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,50. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,78 min.; $[M+H]^+$ = 199,93.

[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol:

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), se disolvió 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-carbaldehído (5,12 g, 25,70 mmol) en MeOH (60 ml). Se añadió $NaBH_4$ (1,26 g, 31,89 mmol) poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,31. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,64 min.; $[M+H]^+$ = 202,52.

(5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il)metanamina:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol (500 mg, 2,48 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,45 ml, 3,21 mmol) seguido por DMAP (31 mg, 0,25 mmol) y Ms-Cl (0,25 ml, 3,14 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il)metilo crudo como un aceite marrón. Este material se disolvió en DMF seco (10 ml) y se trató con NaN_3 (175 mg, 2,66 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-(azidometil)-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+$ = 227,47.

40 A una solución de la azida cruda (565 mg, 2,50 mmol) en THF (12 ml) se añadieron Ph_3P soportado en polímero (2,0 eq.) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se repartió usando AE y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón después de la purificación mediante FC (CH_2Cl_2 -MeOH 1:0 a 9:1). Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,38 min.; $[M+H]^+$ = 200,96.

(4-bromotiazol-2-il)metanamina:

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol (695 mg, 3,58 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,67 ml, 4,74 mmol) seguido por DMAP (44 mg, 0,36 mmol) y Ms-Cl (0,36 ml, 4,65 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-bromotiazol-2-il)metilo crudo como un aceite marrón. El material crudo se disolvió en DMF seco (6 ml) y se trató con NaN_3 (257 mg, 3,91 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-(azidometil)-4-bromotiazol crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,83 min.

A una solución de la azida cruda en THF (12 ml) se añadieron Ph_3P soportado en polímero (5,16 mmol) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO_3 acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,24$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 192,85$.

(E)-2-metil-3-fenilacrilamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de ácido alfa-metilcinámico (19,0 g, 116 mmol) y Et_3N (17,1 ml, 122 mmol) en THF seco (500 ml) se trató con cloroformiato de etilo (11,4 ml, 117 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min., luego se añadió NH_3 acuoso (250 ml) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. Luego las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se repartió usando agua y CH_2Cl_2 , las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,75$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 162,07$.

Etil éster de ácido (E)-2-(1-fenilprop-1-en-2-il)oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una suspensión de (E)-2-metil-3-fenilacrilamida (29,4 g, 0,18 mol) y NaHCO_3 (68,7 g, 0,82 mol) en THF (500 ml) se trató con etil éster de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (35,6 ml, 0,24 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. Se añadió etil éster de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (10,0 ml, 0,68 mol) nuevamente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 10 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de celite y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (500 ml) y se trató a 0 °C, gota a gota, con anhídrido trifluoroacético (78,0 ml, 0,55 mol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na_2CO_3 saturado acuoso y la mezcla se extrajo con AE (4x), se secó usando MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (0:1 -> 1:9 AE-Hept) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón. TLC: factor de retención (1:9 AE-Hept) = 0,13. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 1,02$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257,97$.

Etil éster de ácido 2-acetil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de NaIO_4 (23 g, 108 mmol) en agua (150 ml) se añadió lentamente a una suspensión vigorosamente agitada de gel de sílice (110 g) en acetona (500 ml). Luego la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido grueso se suspendió en CH_2Cl_2 y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (500 ml) y la mezcla de reacción se trató a temperatura ambiente con etil éster de ácido (E)-2-(1-fenilprop-1-en-2-il)oxazol-4-carboxílico (8,3 g, 32 mmol) e hidrato de RuCl_3 (1,1 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 60 min., se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:0 a 1:5 éter de petróleo- Et_2O) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:1 AE-Hept) = 0,52. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,70$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183,99$.

Etil éster de ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), se trató una solución de etil éster de ácido 2-acetil-oxazol-4-carboxílico (7,0 g, 38,0 mmol) en etilenglicol (42,7 ml) con ortoformiato de trietilo (10,5 mL, 96,0 mmol) seguido por LiBF_4 (0,73 g, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C hasta que la reacción se completó. Se añadió Na_2CO_3 acuoso 0,5 M y la mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso 0,5 M (2x), se secó usando Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,76$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 227,99$.

(2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución enfriada con hielo de etil éster de ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-4-carboxílico (5,05 g, 22,2 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió una solución enfriada con hielo de LiAlH_4 (1,0 M en THF, 24,7 ml, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó. Se añadió agua (2,0 ml) cuidadosamente a 0 °C seguida por NaOH acuoso 1 M (2,0 ml) y agua (2,0 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró (+ AE) y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (AE) = 0,18. Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,22$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186,30$.

(2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-4-il)metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-4-il)metanol (235 mg, 1,27 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,24 ml, 1,68 mmol) seguido por DMAP (16 mg, 0,13 mmol) y Ms-Cl (0,13 ml, 1,65 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-4-il)metilo crudo como un aceite marrón. El material crudo se disolvió en DMF seco (6 ml) y se trató con NaN₃ (93 mg, 1,41 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 4-(azidometil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)oxazol crudo como un aceite marrón. A una solución de la azida cruda en THF (6 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (1,2 eq.) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se concentró a presión reducida, el residuo se trituró en EtOH y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,31 min.; [M+H]⁺ = 185,01.

(2-bromo-tiazol-5-il)metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-bromo-tiazol-5-il)-metanol (621 mg, 3,20 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,60 ml, 4,23 mmol) seguido por DMAP (39 mg, 0,32 mmol) y Ms-Cl (0,33 ml, 4,15 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (2-bromotiazol-5-il)metilo crudo como un aceite incoloro. El material crudo se disolvió en DMF seco (15 ml) y se trató con NaN₃ (223 mg, 3,40 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 5-(azidometil)-2-bromotiazol crudo como un aceite amarillo. A una solución de la azida cruda en THF (12 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (1,2 eq.) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaOH acuoso 1 N /NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,16 min.; [M+CH₃CN+H]⁺ = 233,91.

Etil éster de ácido (E)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 3-fenil-acrilamida (10,31 g, 67,95 mmol) y NaHCO₃ (28,47 g, 339,73 mmol) en THF (260 ml) se trató con etil éster de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió etil éster de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) nuevamente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de celite y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml) y se trató a 0 °C, gota a gota, con anhídrido trifluoroacético (30,0 ml, 215,83 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na₂CO₃ saturado acuoso y la mezcla se extrajo con AE (3 × 150 ml), se secó usando MgSO₄, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:9 AE-Hept) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (1:9 AE-Hept) = 0,1. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,01 min.; [M+H]⁺ = 244,48.

Etil éster de ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de NaIO₄ (3,21 g, 15,00 mmol) en agua (26,0 ml) se añadió lentamente a una suspensión vigorosamente agitada de gel de sílice (15,0 g) en acetona (60,0 ml). Luego la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido grueso se suspendió en CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (40,0 ml) y la mezcla de reacción se trató a temperatura ambiente con etil éster de ácido (E)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,00 mmol) e hidrato de RuCl₃ (82 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 min., se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:9 a 1:2 AE-Hept) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (3:2 AE-Hept) = 0,21. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,51 min.; [M+H₂O+H]⁺ = 188,50.

Etil éster de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), se disolvió etil éster de ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico (272 mg, 1,61 mmol) en EtOH (5,0 ml). Se añadió NaBH₄ (112 mg, 2,84 mmol) poco a poco a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con AE (5 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se

secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (AE) = 0,50. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,58 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 172,03.

Etil éster de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico:

- 5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), se disolvió etil éster de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico (275 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5,0 ml). Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (510 mg, 3,22 mmol) a temperatura ambiente seguido por imidazol (221 mg, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida.
- 10 La purificación del residuo mediante FC (1:20 a 1:9 AE-Hept) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (9:1 hept-AE) = 0,15. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,10 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 286,38.

2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído:

- 15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de etil éster de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico (283 mg, 0,99 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se trató a -78°C con DiBAL (1,85 ml de una solución 1 M en tolueno, 1,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C . Se añadieron MeOH (70 μl) y H_2O (100 μl) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,61. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,03 min.; $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ = 260,50.

20 1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído (223 mg, 0,92 mmol) en CH_2Cl_2 (8,0 ml) se trató a 0°C con trimetilaluminio (2,50 ml de una solución 2 M en tolueno, 5,00 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min. Luego se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y dos veces con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,32. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 258,30.
- 25

1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona:

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol (193 mg, 0,75 mmol) en AcCN (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO_2 (362 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,69. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,04 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 255,84.

35 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona (3,82 g, 14,96 mmol) en etilenglicol (16 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (3,35 ml, 30,51 mmol) seguido por LiBF_4 (0,29 g, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C hasta que la reacción se completó. Se añadió Na_2CO_3 acuoso 0,5 M y la mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso 0,5 M (2 \times), se secó usando Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 1,03 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 300,08.
- 40

(4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il)-metanol:

- 45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol (3,50 g, 11,69 mmol) en THF seco (70 ml) se trató a 0°C con TBAF (15,2 ml de una solución 1 M en THF, 15,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:3 a 1:0 AE-Hept) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (AE) = 0,20. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,45 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 186,00.
- 50

(4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il)metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de (4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il)-metanol (230 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 seco

(10 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,23 ml, 1,64 mmol) seguido por DMAP (15 mg, 0,12 mmol) y Ms-Cl (0,13 ml, 1,61 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-2-il)metilo crudo como un aceite incoloro. El material crudo se disolvió en DMF seco (6 ml) y se trató con NaN₃ (93 mg, 1,41 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 2-(azidometil)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol crudo como un aceite incoloro. A una solución de la azida cruda en THF (9 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (1,4 eq.) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se concentró a presión reducida, el residuo se trituró en EtOH y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,22 min.; [M+H]⁺ = 185,00.

15 Etil éster de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de etil éster de ácido amino-tioxo-acético (7,29 g, 54,74 mmol) en tolueno (58 ml) se trató con 1,3-dicloroacetona (8,41 g, 62,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió AE (60 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (70:30 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,26. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 206,45.

(4-clorometil-tiazol-2-il)-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de etil éster de 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico (8,51 g, 41,38 mmol) en THF (413 ml) se trató a -78 °C con DiBAL (124 ml de una solución 1 M en THF, 124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Luego la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se vertió en una solución de sal de Rochelle. Después de agitar durante 1 h, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FC (hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,29. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 164,08.

(4-clorometil-tiazol-2-il)-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de (4-clorometil-tiazol-2-il)-metanol (4,20 g, 25,67 mmol) en CH₃CN (257 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (18,60 g, 192,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción, y luego se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido después de la purificación mediante FC (hept-AE 4:1). TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,37. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,77 min.; [M+H₂O+H]⁺ = 180,56.

40 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de (4-clorometil-tiazol-2-il)-carbaldehído (2,00 g, 12,37 mmol) en CH₂Cl₂ (124 ml) se trató a 0 °C con trimetilaluminio (62 ml de una solución 1 M en heptano, 62,00 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Luego se añadieron NH₄Cl saturado acuoso y HCl acuoso 1 N y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,66 min.; [M+H]⁺ = 178,54.

1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol (2,19 g, 12,31 mmol) en CH₃CN (122 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (5,94 g, 61,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción, y luego se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,84 min.

(2-acetil-tiazol-4-il)-metanamina:

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanona (1,08 g, 6,13 mmol) en DMF seco (21 ml) se trató con

NaN₃ (1,20 g, 18,39 mmol) a 65 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(4-(azidometil)-tiazol-2-il)-etanona cruda como un aceite amarillo. A una solución de la azida cruda (200 mg, 1,10 mmol) en THF (6 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (2,0 eq.) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón después de la purificación mediante FC (CH₂Cl₂-MeOH-Et₃N). Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,26 min.; [M+H]⁺ = 157,04.

10 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 3-bromo-acetofenona (2,11 g, 10,60 mmol) en etilenglicol (12 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (2,3 ml, 21,02 mmol) seguido por LiBF₄ (204 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 18 h. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con éter y los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 hept-AE) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (9:1 hept-AE) = 0,41. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,01 min.

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano (2,37 g, 9,74 mmol) en THF (20,0 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-BuLi (4 ml de una solución 2,5 M en hexano, 10,00 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de agregar DMF (1,0 ml, 12,92 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título crudo como un aceite amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,87 min.

[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzaldehído (1,84 g, 9,59 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH₄ (456 mg, 12,05 mmol en cuatro porciones). Luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con AE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,12. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,74 min.

35 (3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil)metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de [3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-metanol (1,68 g, 8,65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (1,60 ml, 11,38 mmol) seguido por DMAP (109 mg, 0,88 mmol) y Ms-Cl (0,80 ml, 10,13 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 9:1 a 0:1) proporcionando metanosulfonato de (3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil)metilo puro como un sólido blanco. Parte de este material (300 mg, 1,10 mmol) se disolvió en DMF seco (5 ml) y se trató con NaN₃ (220 mg, 3,35 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 3-(azidometil)-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-benceno crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,99 min.

Una mezcla de la azida cruda (194 mg, 0,88 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10%) a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 194,64.

(4-bromo-2,6-difluorofenil)-metanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de alcohol 4-bromo-2,6-difluorobencílico (1,00 g, 4,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,81 ml, 5,79 mmol) seguido por DMAP (55 mg, 0,45 mmol) y Ms-Cl (0,37 ml, 4,71 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metilo crudo como un aceite amarillo. Este material se disolvió en

DMF seco (6 ml) y se trató con NaN_3 (93 mg, 1,41 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(azidometil)-4-bromo-2,6-difluorobenceno crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 1,00$ min.

- 5 A una mezcla de la azida cruda (330 mg, 1,33 mmol) en THF (12 ml) se añadieron Ph_3P soportado en polímero (2,0 eq.) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y acuoso saturado NaHCO_3 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo.
- 10 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,54$ min.; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 263,45$.

4-bromo-3-fluorobencilamina:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (250 mg, 1,14 mmol) en THF seco (5 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,16 ml, 1,14 mmol) y cloroforniato de etilo (0,11 ml, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min., luego se añadió NH_3 acuoso (3 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió usando agua y CH_2Cl_2 , las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (AE-MeOH 1:0 a 10:1) y la carboxamida correspondiente se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (9:1 AE-MeOH) = 0,40. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,73$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,83$.
- 15
- 20

- Parte de este material (150 mg, 0,69 mmol) se disolvió en THF seco (5 ml) y se trató con complejo $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (1,0 M en THF, 1,6 ml, 1,60 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua seguido por AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,33$ min.; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 245,12$.
- 25

1,4-dibromo-2,3-difluorobenceno:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de diisopropilamida de litio (11,25 mmol) en THF seco (8 ml) se añadió una mezcla de 1,3-difluorobenceno (600 mg, 5,26 mmol) y Me_3SiCl (1,48 ml, 11,57 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 75 min., la reacción se inactivó mediante la adición de H_2SO_4 acuoso 1 M. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con TBME y saturada con NaCl sólido. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando (2,3-difluoro-1,4-fenilen)-bis(trimetilsilano) crudo como un sólido blanco.
- 30
- 35 Este material (1,33 g, 5,15 mmol) se trató con bromuro (1,06 ml, 20,58 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 58 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución saturada enfriada con hielo de NaHCO_3 . Luego la mezcla se extrajo con TBME (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 1,4-dibromo-2,3-difluorobenceno como un aceite incoloro después de destilación (0,05 HPa, 90 °C). Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,93$ min.
- 40

4-bromo-2,3-difluorobencil alcohol:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 1,4-dibromo-2,3-difluorobenceno (490 mg, 1,80 mmol) en Et_2O seco (6 ml) se añadió a una solución de *n*-BuLi (0,72 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 1,80 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h antes de agregar CO_2 sólido. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Luego la mezcla se diluyó con AE y se añadió HCl 1 N. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico crudo como un sólido amarillo pálido. El material crudo (360 mg, 1,52 mmol) se disolvió en THF seco (7 ml) y se trató con complejo $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (1,0 M en THF, 3,0 ml, 3,00 mmol) a 0 °C.
- 45
- 50 Luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua seguido por AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 9:1 a 2:1) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:1 AE-hept) = 0,50.

4-bromo-2,3-difluorobencilamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una solución de 4-bromo-2,3-difluorobencil alcohol (175 mg, 0,70 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,14 ml, 1,01 mmol) seguido por DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y Ms-Cl (0,06 ML, 0,82 mmol). Después

de agitar a 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (2 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-bromo-2,3-difluorofenil)metilo crudo como un aceite amarillo. Este material se disolvió en DMF seco (3 ml) y se trató con NaN₃ (46 mg, 0,71 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(azidometil)-4-bromo-2,3-difluorobenceno crudo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,89 min.

A una mezcla de la azida cruda (164 mg, 0,60 mmol) en THF (3 ml) se añadieron soportado en polímero Ph₃P (2,0 eq.) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,42 min.; [M+CH₃CN+H]⁺ = 263,15.

4-bromo-3,5-difluorobencil alcohol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-bromo-3,5-difluorobenceno (790 mg, 2,48 mmol) en Et₂O seco (12 ml) se añadió a *n*-BuLi (0,98 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 2,45 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h antes de agregar CO₂ sólido. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Luego la mezcla se diluyó con AE y se añadió HCl 1 N acuoso. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico crudo como un sólido amarillo pálido. El material crudo (270 mg, 1,14 mmol) se disolvió en THF seco (6 ml) y se trató con complejo BH₃.Me₂S (1,0 M en THF, 2,3 ml, 2,30 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua seguido por AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 9:1 a 2:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:1 AE-hept) = 0,53.

4-bromo-3,5-difluorobencilamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-bromo-3,5-difluorobencil alcohol (100 mg, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,081 ml, 0,58 mmol) seguido por DMAP (5 mg, 0,045 mmol) y Ms-Cl (0,037 ml, 0,47 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 0,5 h, la reacción se inactivó con agua (2 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-bromo-3,5-difluorofenil)metilo crudo como un aceite amarillo. Este material se disolvió en DMF seco (3 ml) y se trató con NaN₃ (29 mg, 0,45 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(azidometil)-4-bromo-3,5-difluorobenceno crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,90 min.

A una mezcla de la azida cruda (70 mg, 0,28 mmol) en THF (4 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (3,0 eq.) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y acuoso saturado NaHCO₃ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,37 min.; [M+CH₃CN+H]⁺ = 263,15.

Alcohol 4-bromo-2,5-difluorobencílico

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (600 mg, 2,21 mmol) en Et₂O seco (8 ml) se añadió a *n*-BuLi (0,88 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 2,20 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h antes de agregar CO₂. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Luego la mezcla se diluyó con AE y se añadió HCl 1 N acuoso. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico crudo como un sólido amarillo pálido. El material crudo (530 mg, 2,24 mmol) se disolvió en THF seco (20 ml) y se trató con complejo BH₃.Me₂S (1,0 M en THF, 4,5 ml, 4,50 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua seguido por AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 3:1 a 1:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:1 AE-hept) = 0,53.

4-bromo-2,5-difluorobencilamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-bromo-2,5-difluorobencil alcohol (160 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,13 ml, 0,93 mmol) seguido por DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y Ms-Cl (0,06 ml, 0,75 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (3 ml). La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (4-bromo-2,5-difluorofenil)metilo crudo como un aceite amarillo. Este material se disolvió en DMF seco (3 ml) y se trató con NaN₃ (51 mg, 0,78 mmol) a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió usando AE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(azidometil)-4-bromo-2,5-difluorobenceno crudo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,89 min.

A una mezcla de la azida cruda (110 mg, 0,44 mmol) en THF (3 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (3,0 eq.) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,40 min.; [M+CH₃CN+H]⁺ = 263,14.

5-amino-2-bromo-3-fluoropiridina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de 3-amino-5-fluoropiridina (900 mg, 8,03 mmol) en DMF seco (13 ml) se trató a 0 °C con *N*-bromo-succinimida (1,43 g, 8,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se repartió usando Et₂O y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 9:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,52 min.; [M+H]⁺ = 191,30.

4-(Azetidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de trimetilenimina (300 mg, 5,25 mmol) y DBU (0,79 ml, 5,23 mmol) en Et₂O seco (4 ml) se añadió 4-bromobutironitrilo (0,54 ml, 5,27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (4 ml) y se trató con LiAlH₄ (230 mg, 6,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadió NaOH acuoso 1 N (2 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando 4-(azetidín-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite amarillo pálido. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 1,35 min.; [M+H]⁺ = 129,00.

2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanamina, clorhidrato:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (536 mg, 5,00 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaOH acuoso 2 M (2,6 ml, 5,20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se añadió una solución de di-*terc*-butilo dicarbonato (1,16 g, 5,20 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El alcohol crudo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ seco (20 ml) y se trató con trifeniolfosfina en poliestireno (5,63 mmol) e imidazol (190 mg, 2,76 mmol). A esta mezcla enfriada a 0 °C se añadió yodo (808 mg, 3,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, el CH₂Cl₂ se retira mediante presión reducida. El residuo se volvió a disolver en AE, se lavó sucesivamente con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El yoduro crudo se volvió a disolver en CH₃CN (15 ml) y se trató con pirrolidina (0,17 ml, 1,99 mmol) y K₂CO₃ (465 mg, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción, se filtró y se concentró a presión reducida. La amina se purificó mediante FC (hept-AE-acetona, 1:0:0 -> 0:0:1) y luego el grupo Boc se retiró mediante tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 10 eq.) en CH₂Cl₂ seco (3 ml). El compuesto del título se obtuvo después de trituration en AE/acetona/MeOH caliente como un sólido beige. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,13 min.; [M+H]⁺ = 159,11.

(3*R*,6*S*)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina, clorhidrato:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de éster de *terc*-butilo de ácido (3*R*,6*S*)-6-hidroximetil-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo carbámico (328 mg, 1,40 mmol, H. S. Overkleeft *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2418), trifeniolfosfina en

poliestireno (6,16 mmol) e imidazol (203 mg, 2,95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (14 ml) se añadió yodo (891 mg, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, el CH₂Cl₂ se retira mediante presión reducida. El residuo se volvió a disolver en AE, sucesivamente se lavó con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Después de la purificación mediante FC, el yoduro se volvió a disolver en CH₃CN (15 ml) y se trató con pirrolidina (1,13 ml, 13,57 mmol) y K₂CO₃ (750 mg, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C hasta que la reacción se completó, se filtró y se concentró a presión reducida. La amina se purificó mediante FC (hept-AE-acetona, 1:0:0 -> 0:0:1) y luego el grupo Boc se retiró mediante tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 9 eq.) en CH₂Cl₂ seco (2 ml). El compuesto del título se obtuvo después de trituración en AE/acetona/MeOH caliente como un sólido blancuzco. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,15 min.; [M+H]⁺ = 185,06.

1-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)etanona:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 1-acetilpiperazina (256 mg, 2,00 mmol) y DBU (0,30 ml, 2,00 mmol) en Et₂O seco (2 ml) se añadió 4-bromobutironitrilo (0,21 ml, 2,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Una solución del nitrilo crudo a una concentración de 0,087 mol/L en EtOH (10 ml) se hidrogenó a 50 °C usando el H-Cube® (1 ml/min) con un cartucho de níquel Raney (30 mm) a 5,0 MPa hasta que la reacción se completó. Luego la solución se concentró a presión reducida proporcionando la 1-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)etanona cruda como un aceite incoloro. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 2,94 min.; [M+H]⁺ = 200,40.

cis-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido *cis*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan carboxílico (417 mg, 1,50 mmol) en THF (15 ml) se añadió complejo BH₃.Me₂S (2,0 M en THF, 1,5 ML, 3,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 30 minutos. Se añadió más complejo BH₃.Me₂S (2,0 M en THF, 1,0 ml, 2,00 mmol) a 0 °C seguido por NaBH₄ (12 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Se añadió MeOH cuidadosamente para apagar la reacción, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se co-evaporó con MeOH (2x). La purificación mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 3:2) proporcionó *cis*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol puro como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,45. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 264,07.

cis-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de *cis*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (267 mg, 1,01 mmol), trifenilfosfina en poliestireno (3,20 mmol) e imidazol (97 mg, 1,42 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se añadió yodo (416 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, sucesivamente se lavó con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El yoduro crudo se volvió a disolver en CH₃CN (15 ml) y se trató con pirrolidina (0,32 ml, 3,86 mmol) y K₂CO₃ (533 mg, 3,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó, se filtró y se concentró a presión reducida. La amina se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 1:1) y luego el grupo Cbz se retiró mediante tratamiento con 10% Pd/C (116 mg) en EtOH (20 ml) bajo una atmósfera de H₂. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 04: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 183,35.

trans-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido *trans*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan carboxílico (417 mg, 1,50 mmol) en THF (15 ml) se añadió complejo BH₃.Me₂S (2,0 M en THF, 1,5 ML, 3,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 30 min. Se añadió más complejo BH₃.Me₂S (2,0 M en THF, 1,0 ml, 2,00 mmol) a 0 °C seguido por NaBH₄ (12 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Se añadió MeOH cuidadosamente para apagar la reacción, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se co-evaporó con MeOH (2x). La purificación mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 3:2) proporcionó el *trans*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol puro como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,35. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 264,05.

trans-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de *trans*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (292 mg, 1,11 mmol), trifenilfosfina en poliestireno (3,52 mmol) e imidazol (107 mg, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se añadió yodo (455 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, sucesivamente se lavó con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El yoduro crudo se

volvió a disolver en CH₃CN (15 ml) y se trató con pirrolidina (0,34 ml, 4,09 mmol) y K₂CO₃ (566 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó, se filtró y se concentró a presión reducida. La amina se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 1:1) y luego el grupo Cbz se retiró mediante tratamiento con 10% Pd/C (147 mg) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de H₂. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 07d: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 183,37.

(R)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (400 mg, 3,09 mmol) y 4-bromobutironitrilo (0,32 ml, 3,09 mmol) en CH₃CN seco (16 ml) se añadió K₂CO₃ (2,35 g, 16,99 mmol) a temperatura ambiente seguido por KI (51 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió usando agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (23 ml) y se trató con LiALH₄ (214 mg, 5,47 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadió NaOH acuoso 1 N (7 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando la (R)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite incoloro. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 1,71 min.; [M+H]⁺ = 161,10.

(S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (200 mg, 1,54 mmol) y 4-bromobutironitrilo (0,16 ml, 1,54 mmol) en CH₃CN seco (8 ml) se añadió K₂CO₃ (1,17 g, 8,50 mmol) a temperatura ambiente seguido por KI (26 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió usando agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (10 ml) y se trató con LiALH₄ (92 mg, 2,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadió NaOH acuoso 1 N (3 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando la (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite amarillo. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 1,70 min.; [M+H]⁺ = 161,10.

5-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 5-bromovaleronitrilo (0,21 ml, 1,80 mmol), pirrolidina (0,15 ml, 1,81 mmol), K₂CO₃ (498 mg, 3,60 mmol) y KI (60 mg, 0,36 mmol) en CH₃CN seco (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Una solución del nitrilo crudo a una concentración de 0,05 mol/l (59 mg, 0,39 mmol) en EtOH (8 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente usando el H-Cube® (1 ml/min) con un cartucho de níquel Raney (30 mm) a 5,0 MPa hasta que la reacción se completó. Luego la solución se concentró a presión reducida proporcionando la 5-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina cruda como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,16 min.; [M+H]⁺ = 157,19.

4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2,5-dimetilpirrolidina (250 mg, 2,34 mmol) y 4-bromobutironitrilo (0,24 ml, 2,34 mmol) en CH₃CN seco (12 ml) se añadió K₂CO₃ (1,78 g, 12,89 mmol) a temperatura ambiente seguido por KI (39 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió usando agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (19 ml) y se trató con LiALH₄ (176 mg, 4,50 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadió NaOH acuoso 1 N (7 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando la 4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite amarillo. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 1,75 y 1,83 min.; [M+H]⁺ = 171,30.

(4-oxopentil)carbamato de terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil-amino)butírico (1,00 g, 4,77 mmol) en CH₃CN seco (24 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (475 mg, 4,77 mmol), EDC.HCl (934 mg, 4,77 mmol), HOBT (658 mg, 4,77 mmol) y N-metilmorfolina (2,68 ml, 23,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en AE, sucesivamente se lavó con agua, KHSO₄ acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en THF seco (20 ml) y se trató con MeMgBr (solución 3,0 M en Et₂O, 3,25 ml, 9,75 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó. Luego se añadió KHSO₄ acuoso al 10% cuidadosamente, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 3:2) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (3:2 hept-AE) = 0,38.

10 Clorhidrato de 4-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de pirrolidina (79 mg, 1,11 mmol) en CH₃CN seco (6 ml) se añadió *tert*-butil (4-oxopentil)carbamato (291 mg, 1,44 mmol) seguido por Na(OAc)₃BH (680 mg, 2,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (CH₂Cl₂-MeOH-NH₃) proporcionando la *N-tert*-butoxicarbonil-4-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina pura como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,53 min.; [M+H]⁺ = 257,41. El compuesto del título se obtuvo después de la desprotección Boc usando HCl 4 N en dioxano (10,0 eq.) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente como un aceite incoloro.

(2-(oxiran-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 4-amino-1-buteno (2,00 g, 25,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se añadieron di-*tert*-butil dicarbonato (8,45 g, 37,96 mmol) y DIPEA (8,66 ml, 50,62 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE) y se obtuvo el 4-(*N-tert*-butoxicarbonil-amino)-1-buteno como un aceite incoloro, que se volvió a disolver en CH₂Cl₂ seco (175 ml) y se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (1,4 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego se añadió NaOH acuoso 1 N, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 3:2) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (3:2 hept-AE) = 0,33.

Clorhidrato de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-(oxiran-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 8,01 mmol) en pirrolidina (2 ml) se calentó a 85 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando un aceite amarillo. Parte de este material crudo (300 mg, 1,16 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (34 ml) y se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,18 ml, 1,37 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó. Luego se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Luego el residuo crudo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ seco (1 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07b: t_R = 0,14 min.; [M+H]⁺ = 161,18.

4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-(metoximetil)pirrolidina (300 mg, 2,61 mmol) y 4-bromobutironitrilo (0,31 ml, 2,99 mmol) en CH₃CN seco (13 ml) se añadió K₂CO₃ (1,51 g, 10,94 mmol) a temperatura ambiente seguido por KI (43 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió usando agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (21 ml) y se trató con LiAlH₄ (192 mg, 5,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadieron solución de sal de Rochelle acuosa saturada y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando la 4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite amarillo pálido. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 2,1 min.; [M+H]⁺ = 187,20.

4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (250 mg, 1,69 mmol) y 4-bromobutironitrilo (0,17 ml, 1,69 mmol) en CH₃CN seco (9 ml) se añadió K₂CO₃ (1,28 g, 9,29 mmol) a temperatura ambiente seguido por KI (28 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió usando agua y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El nitrilo crudo se volvió a disolver en THF seco (8 ml) y se trató con LiAlH₄ (75 mg, 1,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego se añadieron solución acuosa saturada de sal de Rochelle y AE luego added, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando la 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina cruda como un aceite incoloro. Condiciones de la CG-EM 01: t_R = 1,56 min.; [M+H]⁺ = 179,10.

(trans-4-aminociclohexil)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de *trans*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (110 mg, 0,42 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10%) a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,11 min.; [M+H]⁺ = 130,24.

(cis-4-aminociclohexil)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una solución de *cis*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (235 mg, 0,89 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10%) a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,12 min.; [M+H]⁺ = 130,26.

((cis-4-aminociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de *cis*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (1,53 g, 5,81 mmol), trifenilfosfina en poliestireno (17,43 mmol) e imidazol (559 mg, 8,13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se añadió yodo (2,38 g, 9,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, sucesivamente se lavó con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El yoduro crudo (1,94 g, 5,20 mmol) se volvió a disolver en DMF (15 ml) y se trató con azida de sodio (358 mg, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se diluyó con AE, se lavó con salmuera (3x), se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. A una mezcla de la azida cruda (1,50 g, 5,20 mmol) en THF (27 ml) se añadieron Ph₃P soportado en polímero (2,0 eq.) y agua (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y Na₂CO₃ acuoso 0,5 M y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el (*cis*-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de bencilo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 07b: t_R = 0,57 min.; [M+H]⁺ = 263,46.

A una solución de la amina cruda (467 mg, 1,78 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (1,85 ml, 1,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se añadió una solución de di-*terc*-butil dicarbonato (412 mg, 1,85 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se secó usando Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 7:3) y luego el grupo Cbz se retiró mediante tratamiento con 10% Pd/C (150 mg) en AE/MeOH 1:1 (10 ml) bajo una atmósfera de H₂. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 07b: t_R = 0,52 min.; [M+H]⁺ = 229,46.

((trans-4-aminociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada con hielo de *trans*-4-benciloxicarbonilaminociclohexan-metanol (1,32 g, 5,01 mmol), trifenilfosfina en poliestireno (15,04 mmol) e imidazol (483 mg, 7,02 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se añadió yodo (2,06 g, 8,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se filtró, sucesivamente se lavó con Na₂SO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El yoduro crudo (1,64 g, 4,39 mmol) se volvió a disolver en DMF (15 ml) y se trató con azida de sodio (303 mg, 4,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta que la reacción se completó. Luego la mezcla se diluyó con AE, se lavó

con salmuera (3x), se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. A una mezcla de la azida cruda (1,27 g, 4,40 mmol) en THF (21 ml) se añadieron Ph_3P soportado en polímero (2,0 eq.) y agua (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C hasta que la reacción se completó, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió usando AE y Na_2CO_3 acuoso 0,5 M y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AE (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , filtraron y concentraron a presión reducida proporcionando el (*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de bencilo como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 07b: $t_R = 0,57$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263,46$.

A una solución de la amina cruda (466 mg, 1,78 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (1,85 ml, 1,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (412 mg, 1,85 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 7:3) y luego el grupo Cbz se retiró mediante tratamiento con 10% Pd/C (120 mg) en AE/MeOH 1:1 (10 ml) en atmósfera de H_2 . El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 07b: $t_R = 0,51$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229,47$.

Acoplamiento de amida (con 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etil]-oxazol-5-il-metilamina) - formación de (5R*)-N⁵-(2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etil]-oxazol-5-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (150 mg, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se añadieron HOBt (73 mg, 0,54 mmol), EDC.HCl (216 mg, 1,13 mmol), DMAP (14 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió una solución de 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etil]-oxazol-5-il-metilamina (116 mg, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH + 1% de NH_4OH) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,88$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571,24$.

Acoplamiento amida (con 2-amino-5-metil-tiazol) - formación de (5R*)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (400 mg, 1,69 mmol) en CH_2Cl_2 seco (9 ml) se añadieron EDC.HCl (828 mg, 4,23 mmol), DMAP (53 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (1,45 ml, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 2-amino-5-metil-tiazol (197 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (1:1 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,37. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,99$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333,41$.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-bencilamina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (2,50 g, 10,58 mmol) en CH_2Cl_2 seco (53 ml) se añadieron EDC.HCl (5,17 g, 26,45 mmol), DMAP (330 mg, 2,64 mmol) y DIPEA (9,1 ml, 52,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió clorhidrato de 4-bromo-bencilamina (2,40 g, 10,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (3:2 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (3:2 hept-AE) = 0,45. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,06$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,00$.

Saponificación - formación de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Una mezcla de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenileno-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (3,43 g, 8,48 mmol) en EtOH (85 ml) y NaOH 1 N (85 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. El EtOH se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 1 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título

como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 376,10$.

Acoplamiento amida (con 2-amino-5-bromo-tiazol) - formación de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (500 mg, 2,12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución del cloruro de acilo resultante se añadió una solución de bromhidrato de 2-amino-5-bromo-tiazol (851 mg, 3,17 mmol) y DIPEA (1,45 ml, 8,47 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con AE (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con Na₂CO₃ acuoso saturado, salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (7:3 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. TLC: factor de retención (7:3 hept-AE) = 0,30. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,05$ min.; $[M+H]^+ = 397,25$.

15 Saponificación - formación de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

20 Una mezcla de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (1,13 g, 2,86 mmol) en EtOH (29 ml) y NaOH 1 N (29 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. El EtOH se retiró usando presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 1 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido beige. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 369,21$.

Acoplamiento amida (con (4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-2-il)metanamina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (970 mg, 4,11 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) se añadieron EDC.HCl (1,97 g, 10,26 mmol), DMAP (125 mg, 1,02 mmol) y DIPEA (2,81 ml, 16,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió (4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-2-il)metanamina (822 mg, 4,11 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (5:1 -> 1:4 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 419,02$.

35 Saponificación/desprotección acetal - formación de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

40 Una mezcla de (5R*)-N⁵-(4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (1,50 g, 3,58 mmol) en EtOH (35 ml) y NaOH 1 N (35 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. El EtOH se retiró usando presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico crudo como un sólido amarillo. Parte de este material crudo (800 mg, 2,05 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con HCl 1 N acuoso (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua y el producto se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 347,07$.

Acoplamiento amida (con 2-amino-4-acetil-tiazol) - formación de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (250 mg, 1,06 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadieron EDC.HCl (517 mg, 2,64 mmol), DMAP (33 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió bromhidrato de 2-amino-4-acetil-tiazol (236 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE 1:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido rosado claro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,41. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 361,27$.

Saponificación - formación de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

5 Una mezcla de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (80 mg, 0,22 mmol) en EtOH (2,2 ml) y NaOH 1 N (2,2 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. El EtOH se retiró usando presión reducida y el residuo se repartió usando HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blancuzca. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 333,29.

10 Acoplamiento amida (con 4-metil-1,3-oxazol-2-amina) - formación de (5R*)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (300 mg, 1,27 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6,5 ml) se añadieron EDC.HCl (621 mg, 3,17 mmol), DMAP (40 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (1,09 ml, 6,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 4-metil-1,3-oxazol-2-amina (138 mg, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (1:4 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:4 hept-AE) = 0,53. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 317,50.

20 Acoplamiento amida (con 2-amino-4,5-dimetil-tiazol) - formación de (5R*)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R*)-5-carboxílico (238 mg, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadieron EDC.HCl (493 mg, 2,52 mmol), DMAP (31 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,86 ml, 5,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 2-amino-4,5-dimetil-tiazol clorhidrato (169 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (3:2 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (3:2 hept-AE) = 0,25. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,00 min.; [M+H]⁺ = 347,51.

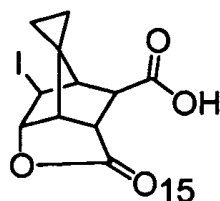
30 Reacción de Diels Alder - formación de (5R,6R)-5,6-bis-[(1-(1S)-etoxicarbonil)-etoxi-carbonil]-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptano]:

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (E)-1,2-bis-[(1S)-1-etoxicarbonil]-etoxi-carbonil]-eteno (7,40 g, 22,7 mmol) en *n*-hexano (76 ml) se añadió espiro[2.4]hepta-4,6-dieno (3,14 g, 34,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante FC (hept/AE, 9:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (9:1 hept-AE) = 0,25. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,12 min.; [M+H]⁺ = 409,00. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 5,5, 2,8 Hz, 1 H), 5,12 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 5,06 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,28-4,14 (m, 4 H), 3,76 (app, t, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 1,55-1,47 (m, 6 H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,70 (m, 1 H), 0,56-0,44 (m, 3 H).

40 Saponificación - formación de ácido (4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R,6R)-5,6-bis-carboxílico:

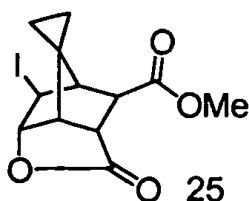
45 A una solución de (5R,6R)-5,6-bis-[(1-(1S)-etoxicarbonil)-etoxi-carbonil]-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptano] (9,51 g, 23,28 mmol) en THF/H₂O (1:1, 232 ml) se añadió LiOH (3,91 g, 93,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a durante toda la noche. Se añadió HCl 1 N a fin de ajustar el pH de la mezcla de reacción a pH = 3, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,31. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,72 min.; [M+AcCN+H]⁺ = 250,18.

50 Yodolactonización - formación de yodolactona 2 enantiopura:



5 A una solución de ácido (4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*,6*R*)-5,6-bis-carboxílico (5,60 g, 22,32 mmol) en CH₂Cl₂ (33 ml) se añadieron NaHCO₃ (2,06 g, 24,56 mmol), agua (100 ml), KI (1,37 g, 82,60 mmol) e I₂ (6,80 g, 26,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La espuma cruda se purificó mediante FC (AE) proporcionando yodolactona 2 enantiopura como un sólido blanco. TLC: factor de retención (AE) = 0,33.

Esterificación - formación de yodolactona 1 enantiopura (R¹⁰ = Me):



10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de yodolactona 2 enantiopura (5,00 g, 14,96 mmol) en MeOH seco (75 ml) se añadió TMSCH₂N₂ (2,0 M en hexanos, 37,0 ml, 74,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró a presión reducida y se purificó mediante FC (hept-AE, 4:1) proporcionando yodolactona 1 enantiopura (R¹⁰ = Me) como un sólido blanco. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,18.

Retro-yodolactonización - formación de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico:

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de yodolactona 1 enantiopura (R¹⁰ = Me) (2,86 g, 8,21 mmol) en ácido acético (29 ml) se añadió polvo de cinc (8,06 g, 123,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se repartió usando agua y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:1) y se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,41.

25 Acoplamiento amida (con 4-bromo-anilina) - formación de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (80 mg, 0,36 mmol) en tolueno seco (2 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,048 ml, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.

35 A una solución de este cloruro de acilo en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron 4-bromoanilina (96 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (3:2 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja. TLC: factor de retención (3:2 hept-AE) = 0,50. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 376,20.

Acoplamiento amida (con 1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona) - formación de (5*R*)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (200 mg, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se añadieron EDC.HCl (440 mg, 2,25 mmol), DMAP (28 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,46 ml, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona (125 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los

extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (4:6 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (4:6 hept-AE) = 0,21. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,89$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,49$.

(5R)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 5 A una solución de (5R)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (210 mg, 0,61 mmol) en EtOH (6,1 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (6,1 ml, 6,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió usando HCl 1 N y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla. TLC: factor de retención (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,38. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,79$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329,94$.

(5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 15 Una mezcla de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-etoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida preparada a partir del compuesto racémico usando HPLC quiral, 500 mg, 1,28 mmol) y NaOH acuoso 1 N (13 ml) en EtOH (13 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió usando HCl 2 M y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,97$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362,20$.

20 Reducción del doble enlace - formación de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico:

- 25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), una suspensión desoxigenada de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (220 mg, 0,99 mmol), Pd/C 10% (44 mg) y ciclohexeno (0,20 ml, 1,98 mmol) en THF seco (2,5 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (2:3 hept-AE) = 0,48.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-anilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (220 mg, 0,98 mmol) en tolueno seco (5 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.

- 35 A una solución de este cloruro de acilo en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se añadieron 4-bromoanilina (261 mg, 1,47 mmol) y DIPEA (0,50 ml, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl 1 N, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 4:1) y el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca. TLC: factor de retención (4:1 hept-AE) = 0,35. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,10$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,22$.

Acoplamiento amida (con 1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona) - formación de (5R)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N_2), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (200 mg, 0,89 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) se añadieron EDC.HCl (436 mg, 2,23 mmol), DMAP (28 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,46 ml, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 1-(5-aminometil-furan-2-il)-etanona (124 mg, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (4:6 hept-AE) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (4:6 hept-AE) = 0,35. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,88$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,05$.

(5R)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 55 A una solución de (5R)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (110 mg, 0,32 mmol) en EtOH (3,2 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (3,2 ml, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se

repartió usando HCl 1 N y AE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla. TLC: factor de retención (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,38. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 332,37.

5 Acoplamiento amida (con 2-amino-5-bromo-tiazol) - formación de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (1,11 g, 5,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,48 ml, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró a presión reducida y el residuo se secó usando alto vacío.

A una suspensión de monobromhidrato de 2-amino-5-bromo-tiazol (1,34 g, 5,00 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en THF seco (10 ml) seguido por Et₃N (1,4 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y se lavó con salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,60. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 382,92.

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

20 A una solución de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (2,14 g, 5,58 mmol) en THF (30 ml) se añadió NaOH acuoso 2 N (11 ml, 22,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se lavó con Et₂O, la fase acuosa se acidificó y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 368,87.

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-bromo-piridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (222 mg, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,10 ml, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y una solución de 5-amino-2-bromo-piridina (265 mg, 1,50 mmol) y DIPEA (0,70 ml, 4,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con AE y se lavó con HCl 1 N acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 -> 3:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,95 min.; [M+H]⁺ = 376,97.

(5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

40 A una solución de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (323 mg, 0,86 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH acuoso 2 N (1,7 ml, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,87 min.; [M+H]⁺ = 362,93.

45 Acoplamiento amida (con 4-bromo-3-fluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (95 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguida por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,55. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,07 min.; [M+H]⁺ = 393,86.

55 Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-fluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (59 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (129 mg, 0,66 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 Mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (50 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añadió seguido por DIPEA (0,18 ml, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,07 min.; [M+H]⁺ = 393,65.

10 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (20 mg, 0,05 Mmol) en EtOH (1 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (0,5 ML, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 380,22.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-metilnilina) - formación de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-bromo-2-metilnilina (93 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguida por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 389,98.

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

30 A una solución de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (93 mg, 0,24 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (1,0 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió usando HCl 2N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma marrón pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 376,26.

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-cloropiridina) - formación de (5*R*)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (66 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añadió seguido por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,96 min.; [M+H]⁺ = 333,27.

Acoplamiento amida (con 2-amino-5-bromopiridina) - formación de (5*R*)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 2-amino-5-bromopiridina (86 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguido por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,03 min.; [M+H]⁺ = 376,72.

(5R)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (29 mg, 0,08 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (0,5 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre HCl 2 N y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,94 min.

10 Acoplamiento amida (con 2-amino-5-metilpiridina) - formación de (5R)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (222 mg, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 2-amino-5-metilpiridina (109 mg, 1,00 mmol), EDC.HCl (489 mg, 2,50 mmol) y DMAP (25 mg, 0,20 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (0,70 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 2:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (2:1 hept-AE) = 0,43. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,79 min.; [M+H]⁺ = 313,40.

20 (5R)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (56 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaOH acuoso 2 N (0,4 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,71 min.; [M+H]⁺ = 298,61.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2,5-difluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-bromo-2,5-difluoroanilina (104 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguido por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 3:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,09 min.; [M+H]⁺ = 412,39.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (170 mg, 0,41 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (0,8 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FC (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,00 min.; [M+H]⁺ = 398,40.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2,6-difluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (200 mg, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (187 mg, 0,90 mmol) en piridina (1,1 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 3:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (2:3 hept-AE) = 0,40.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 411,86$.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

5 A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (240 mg, 0,58 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (1,1 ml, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 398,02$.

10 Acoplamiento amida (con 4-bromo-2,3-difluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (150 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

15 A una suspensión de 4-bromo-2,3-difluoroanilina (140 mg, 0,67 mmol) en piridina (0,8 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título que se obtuvo como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,63. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 411,93$.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

25 A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (260 mg, 0,63 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (1,2 ML, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 398,38$.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-3,5-difluoroanilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-bromo-3,5-difluoroanilina (109 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguida por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 411,90$.

40 Acoplamiento amida (con 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (111 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron EDC.HCl (244 mg, 1,25 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (120 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) seguida por DIPEA (0,35 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,11$ min.; $[M+H]^+ = 443,88$.

50 Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-fluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (150 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobencilamina de (162 mg, 0,67 mmol) en piridina (0,80 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título que se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 407,94.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (250 mg, 0,61 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (2,9 ml, 2,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺ = 394,00.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-3-fluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (80 mg, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,04 ml, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de 4-bromo-3-fluorobencilamina (90 mg, 0,44 mmol) en piridina (0,43 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FC (hept-AE 1:1 a 1:2) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 408,01.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2,3-difluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (120 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,05 mL, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de 4-bromo-2,3-difluorobencilamina (120 mg, 0,54 mmol) en piridina (0,64 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FC (hept-AE 9:1 a 1:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,65. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,86 min.; [M+H]⁺ = 426,05.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Se añadió NaOH acuoso 1 N (1,3 ml, 1,30 mmol) a una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (120 mg, 0,28 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,77 min.; [M+H]⁺ = 411,93.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-3,5-difluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxílico (55 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,025 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de 4-bromo-3,5-difluorobencilamina (55 mg, 0,25 mmol) en piridina (0,24 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,65. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,85 min.;

$[M+H]^+ = 426,08$.

(5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

5 Se añadió NaOH acuoso 1 N (1,5 ml, 1,50 mmol) a una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (80 mg, 0,19 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma marrón. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+ = 412,08$.

10 Acoplamiento amida (con 4-bromo-2,5-difluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (90 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,04 ml, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

20 A una suspensión de 4-bromo-2,5-difluorobencilamina (90 mg, 0,40 mmol) en piridina (0,39 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,65. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+ = 426,08$.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

25 Se añadió NaOH acuoso 1 N (1,6 ml, 1,60 mmol) a una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (170 mg, 0,40 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma marrón. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+ = 412,08$.

30 Acoplamiento amida (con 5-amino-2-bromo-3-fluoropiridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (120 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,054 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

40 A una suspensión de 5-amino-2-bromo-3-fluoropiridina (103 mg, 0,54 mmol) en piridina (0,64 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FC (hept-AE 9:1 a 4:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. TLC: factor de retención (2:3 hept-AE) = 0,51. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+ = 395,30$.

Acoplamiento amida (con 2-(4-clorofenil)etilamina) - formación de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (800 mg, 3,60 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución de 2-(4-clorofenil)etilamina (857 mg, 5,40 mmol) y DIPEA (2,5 ML, 14,40 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con Na₂CO₃ acuoso y salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 4:1 a 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,55. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 1,00 min.; $[M+H]^+ = 360,03$.

55 (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (550 mg, 1,53 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (7,5 ML, 7,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre AE y HCl acuoso 2 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,91 min.; [M+H]⁺ = 346,00.

Acoplamiento amida (con 2-(2,4-diclorofenil)etilamina) - formación de (5*R*)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (110 mg, 0,50 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadieron HATU (188 mg, 0,50 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió una solución de 2-(2,4-diclorofenil)etilamina (94 mg, 0,50 mmol) en DMF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., se diluyó con AE y se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 a 3:2) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 1,03 min.; [M+H]⁺ = 394,02.

(5*R*)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (170 mg, 0,43 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (2 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió usando AE y HCl acuoso 2 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 380,36.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-fluorobencilamina) - formación de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (160 mg, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobencilamina de (171 mg, 0,71 mmol) en piridina (0,84 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título que se obtuvo como un aceite amarillo. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 410,67.

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (290 mg, 0,71 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (2,8 ml, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 01: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 395,95.

Acoplamiento amida (con 2-amino-5-bromo-tiazol) - formación de (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5*R*)-5-carboxílico (4,70 g, 20,9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadieron 10 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (2,2 ml, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.

A una suspensión de monobromhidrato de 2-amino-5-bromo-tiazol (5,67 g, 21,1 mmol) en piridina (5 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (2:1 hept-AE) = 0,38. Condiciones de CL-EM 07c: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 385,12.

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 5 Se añadió NaOH acuoso 2 N (15 ml, 30,00 mmol) a una solución de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (2,90 g, 7,53 mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se lavó con Et₂O, la fase acuosa se acidificó y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro. Condiciones de CL-EM 07c: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 371,11.

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-bromo-piridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (2,55 g, 11,37 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 ml) se añadieron 10 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,20 ml, 13,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.
- 15 A una suspensión de 5-amino-2-bromo-piridina (1,97 g, 11,37 mmol) en piridina (2,75 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:0 -> 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. TLC: factor de retención (2:1 hept-AE) = 0,44. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 379,04.

(5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 25 Se añadió NaOH acuoso 2 N (20 ml, 40,00 mmol) a una solución de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (3,81 g, 10,05 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Luego la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,72 min.; [M+H]⁺ = 365,22.

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-bromo-3-fluoropiridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de ácido (6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-(5R)-5-carboxílico (121 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,054 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró a presión reducida.
- 35 A una suspensión de 5-amino-2-bromo-3-fluoropiridina (103 mg, 0,54 mmol) en piridina (0,64 ml) se añadió una solución de cloruro de acilo en acetona (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AE y sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FC (hept-AE 9:1 a 4:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca. TLC: factor de retención (2:3 hept-AE) = 0,52. Condiciones de CL-EM 07: t_R = 0,91 min.; [M+H]⁺ = 397,18.

- 40 Acoplamiento amida (con metil éster de beta-alanina, clorhidrato) - formación de yodolactona 3 enantiopura (R² = 2-metoxicarbonil-etilo y R³ = H):

- 45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de yodolactona 2 enantiopura (3,40 g, 10,18 mmol) en tolueno seco (32 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,11 ml, 12,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min., se concentró a presión reducida y el residuo es co-evaporado con tolueno (2x). Luego el residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (32 ml) y se añadió metil éster de beta-alanina, clorhidrato (1,59 g, 11,19 mmol) y DIPEA (5,37 ml, 30,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 5:1 -> 1:1) y el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillo pálido. TLC: factor de retención (95:5 hept-AE) = 0,38. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,87 min.; [M+H]⁺ = 420,00.

Retro-yodolactonización - formación de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida:

- 55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

- 5 inerte (N₂), a una solución de yodolactona 3 enantiopura ($R^2 = 2$ -metoxicarbonil-etilo y $R^3 = H$) (3,21 g, 7,66 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió polvo de cinc (0,60 g, 9,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con AE. El filtrado se lavó con agua, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (hept-AE, 1:1 -> 1:2) y se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (AE) = 0,27. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 294,00$.

Acoplamiento amida (con 4-pirrolidin-1-il-butilamina) - formación de yodolactona 3 enantiopura ($R^2 = 4$ -pirrolidin-1-il-butilo y $R^3 = H$):

- 10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de yodolactona 2 enantiopura (1,59 g, 4,76 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,45 ml, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadieron 4-(1-pirrolidino)-butilamina (0,69 g, 4,76 mmol) y DIPEA (0,81 ml, 4,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x).
- 15 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,22. Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 458,65$.

20 Retro-yodolactonización - formación de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de enantiopura yodolactona 3 ($R^2 = 4$ -pirrolidin-1-il-butilo y $R^3 = H$) (1,29 g, 2,81 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió polvo de cinc (276 mg, 4,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 0,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con AE y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante FC (sílice en fase inversa C-18, H₂O/MeOH, 1:0 luego 0:1) y se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 333,54$.
- 25

Reducción del doble enlace - formación de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida:

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), una suspensión desoxigenada de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (500 mg, 1,70 mmol), Pd/C 10% (181 mg) y ciclohexeno (0,80 ml, 7,80 mmol) en THF seco (15 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. TLC: factor de retención (AE) = 0,37. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 296,26$.

35 Acoplamiento amida (con 4-bromo-bencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (59 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 4-bromo-bencilamina (39 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (98 mg, 0,50 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol). Luego se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,80 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón pálido. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,31. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 461,08$.
- 40
- 45

Acoplamiento amida (con 2-amino-5-bromopiridina) - formación de (5R)-N⁵-(5-bromopirid-2-il)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 2-amino-5-bromopiridina (58 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,37. Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 448,40$.
- 50
- 55

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-cloropiridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6R)-N⁶-(2-

metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 5-amino-2-cloropiridina (44 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol).
 5 Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: factor de retención (1:1 hept-AE) = 0,13. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 404,06.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-fluoro-bencilamina, clorhidrato) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se añadió clorhidrato de 4-bromo-2-fluoro-bencilamina (72 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,42. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,96 min.; [M+H]⁺ = 479,10.

Acoplamiento amida (con (2-bromotiazol-5-il)metilamina) - formación de (5R)-N⁵-[(2-bromotiazol-5-il)metil]-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió (2-bromo-tiazol-5-il)metanamina (58 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,21. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,85 min.; [M+H]⁺ = 467,57.

Acoplamiento amida (con 4-metoxi-anilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-metoxi-fenil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 4-metoxi-anilina (41 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,37. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,90 min.; [M+H]⁺ = 399,02.

Acoplamiento amida (con 4-bromo-bencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 4-bromo-bencilamina (64 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,39. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 462,80.

Acoplamiento amida (con 5-amino-2-cloropiridina) - formación de (5R)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

5 inerte (N₂), a una solución de (5*R*)-5-hidroxicarbonil-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió 5-amino-2-cloropiridina (44 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,92 min.; [M+H]⁺ = 406,25.

10 Acoplamiento amida (con 4-bromo-2-fluoro-bencilamina, clorhidrato) - formación de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R*)-5-hidroxicarbonil-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se añadió clorhidrato de 4-bromo-2-fluoro-bencilamina (80 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 Mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,45. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 481,00.

20 Acoplamiento amida (con 4-metoxi-anilina) - formación de (5*R*)-N⁵-(4-metoxi-fenil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R*)-5-hidroxicarbonil-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida (88 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se añadió 4-metoxi-anilina (41 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente seguido por EDC.HCl (147 mg, 0,75 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 mmol). Luego se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadió agua, las fases se separaron, y la fase orgánica sucesivamente se lavó con HCl 1 N acuoso (2x), salmuera, se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja. TLC: factor de retención (1:2 hept-AE) = 0,45. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 401,28.

Preparación de ejemplos

Ejemplo 1:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

35 Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 5-(*terc*-butoxicarbonil-amino)-pentilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,55 min.; [M+H]⁺ = 446,12.

Ejemplo 2:

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

40 Siguiendo el procedimiento general **F**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,85 min.; [M+H]⁺ = 486,21.

Ejemplo 3:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

45 Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-(4-amino)-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,54 min.; [M+H]⁺ = 444,00.

Ejemplo 4:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

50 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-

etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida e isobutilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 417,18$.

Ejemplo 5:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(4-amino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*terc*-butoxicarbonil-amino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 432,05$.

Ejemplo 6:

- 10 **(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(2-N,N-dimetil-amino-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(dimetilamino)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 432,24$.

Ejemplo 7:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-((3-aminometil-fenil)-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(*terc*-butoxicarbonil-aminometil)-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 479,90$.

- 20 **Ejemplo 8:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(4-piperidinil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-4-(amino-metil)-piperidina.

- 25 Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 458,00$.

Ejemplo 9:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (\pm)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-amino-pirrolidina.

- 30 Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 429,97$.

Ejemplo 10:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-3-amino-2,2-dimetil-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 446,08$.

Ejemplo 11:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(4-(N,N-dietil-amino)-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(dietilamino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 488,28$.

Ejemplo 12:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-1-propanol.

5 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 418,92$.

Ejemplo 13:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de beta-alaninamida.

10 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 432,20$.

Ejemplo 14:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (±)-3-amino-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 530,03$.

Ejemplo 15:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(ciclopentil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ciclopentilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 429,15$.

Ejemplo 16:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y N-terc-butoxicarbonil-3-amino-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 417,99$.

Ejemplo 17:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-etoxipropilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 447,17$.

Ejemplo 18:

35 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-pirrolidinil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-terc-butoxicarbonil-2-(amino-metil)-pirrolidina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 444,06$.

Ejemplo 19:

40 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2,2,2-trifluoro-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2,2,2-trifluoro-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 443,07$.

Ejemplo 20:

5 **(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-fluoro-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 407,10$.

Ejemplo 21:

10 **(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-(*N*-metil-amino)-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-metil-2-amino-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 418,17$.

15 **Ejemplo 22:**

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-tetrahidrofuranil-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-tetrahidrofuranil-metilamina.

20 Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,10$ min.; $[M+H]^+ = 445,31$.

Ejemplo 23:

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

25 Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *trans*-4-amino-ciclohexanol clorhidrato.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 459,20$.

Ejemplo 24:

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-etilsulfanil-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

30 Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-etilsulfanil-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 449,20$.

Ejemplo 25:

35 **(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(5-(*N,N*-dietil-amino)-pent-2-il)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*N,N*-dietil-amino)-1-metil-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 502,11$.

Ejemplo 26:

40 **(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(piperidin-3-il)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (±)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-(3-amino)-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 444,01$.

Ejemplo 27:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-terc-butoxicarbonil-amino-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 504,02$.

Ejemplo 28:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(1-hidroxi-prop-2-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y D,L-2-amino-1-propanol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 419,07$.

Ejemplo 29:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-imidazolidin-2-on-1-il-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-imidazolidin-2-on-1-il-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 472,98$.

- 20 **Ejemplo 30:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1-pirrolidino)-propilamina.

- 25 Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 472,10$.

Ejemplo 31:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-metoxi-etilamina.

- 30 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 418,98$.

Ejemplo 32:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 519,28$.

Ejemplo 33:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 472,17$.

Ejemplo 34:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-hidroxi-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-amino-etanol.

5 Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,90 min.; [M+H]⁺ = 405,26.

Ejemplo 35:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N_{6,N6}-bis-(2-metoxi-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y bis-(2-metoxi-etil)-amina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 477,20.

Ejemplo 36:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(ciano-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y amino-acetonitrilo.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,70 min.; [M+H]⁺ = 400,09.

Ejemplo 37:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-1H-pirazol-1-il-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-1H-pirazol-1-il-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,73 min.; [M+H]⁺ = 469,15.

Ejemplo 38:

25 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(4-aminometil-fenil)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*terc*-butoxicarbonil-aminometil)-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,57 min.; [M+H]⁺ = 480,04.

Ejemplo 39:

30 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-etil-N⁶-(2-dietilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-etil-2-(*N,N*-dietil-amino)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 488,21.

35 **Ejemplo 40:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-1H-imidazol-1-il-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1H-imidazol-1-il)-propilamina.

40 Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,54 min.; [M+H]⁺ = 469,20.

Ejemplo 41:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-([1,4]-dioxan-2-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida:

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y [1,4]-dioxan-2-il-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 460,97.

5 **Ejemplo 42:**

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-hidroxi-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-butanol.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,81 min.; [M+H]⁺ = 433,21.

10 **Ejemplo 43:**

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina.

15 Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,74 min.; [M+H]⁺ = 501,10.

Ejemplo 44:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo los procedimientos generales **A** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-2-amino-etilamina.

20 Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,53 min.; [M+H]⁺ = 404,06.

Ejemplo 45:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-metil-2-(*N,N*-dimetil-amino)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,55 min.; [M+H]⁺ = 446,17.

Ejemplo 46:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 532,07.

Ejemplo 47:

35 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(metil-*terc*-butoxicarbonil-amino)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-metil-2-amino-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 517,63.

Ejemplo 48:

40 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-pirrolidin-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-

etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-pirrolidino-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 458,14$.

Ejemplo 49:

5 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-1H-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-1H-[1,2,4]-triazol-1-il-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 456,13$.

Ejemplo 50:

10 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(furan-3-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y furan-3-il-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 441,18$.

15 **Ejemplo 51:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(5-dimetil-amino-pentil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 5-dimetil-amino-pentilamina.

20 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 474,32$.

Ejemplo 52:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-dimetil-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

25 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-dimetil-amino-propilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 446,09$.

Ejemplo 53:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

30 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-metoxi-propilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 432,99$.

Ejemplo 54:

35 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (1-etil-pirrolidin-2-il)-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 472,12$.

Ejemplo 55:

40 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-1H-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-1H-[1,2,4]-triazol-1-il-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 470,22$.

Ejemplo 56:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (±)-3-amino-N-terc-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 544,06$.

Ejemplo 57:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-(N-terc-butoxicarbonil-amino)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-terc-butoxicarbonil-amino-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 517,58$.

Ejemplo 58:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-metil-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-metil-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 431,13$.

Ejemplo 59:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(2S)-1-hidroxi-4-metil-pent-2-il]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (2S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 461,21$.

- 25 **Ejemplo 60:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(metoxi-carbonil)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y beta-alanina metiléster clorhidrato.

- 30 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 446,94$.

Ejemplo 61:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(4-aminosulfonil-fenil)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 544,03$.

Ejemplo 62:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 497,14$.

Ejemplo 63:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶,N⁶-bis-(2-metoxi-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y bis-(2-metoxi-etil)-amina. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,02 min.; [M+H]⁺ = 477,24.

Ejemplo 64:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 483,00.

Ejemplo 65:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(1S)-1-carbamoil-etil]-[4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 15 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (2S)-2-amino-propionamida.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 431,92.

Ejemplo 66:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-dietil-amino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 20 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-dietil-amino-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,86 min.; [M+H]⁺ = 460,09.

Ejemplo 67:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(pentil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y pentilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 431,10.

Ejemplo 68:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(5-terc-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 5-terc-butoxicarbonil-amino-pentilamina.

- 35 Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,80 min.; [M+H]⁺ = 546,04.

Ejemplo 69:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-(3-metil-butil)-piperidin-4-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-1-isopentil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,96 min.; [M+H]⁺ = 514,10.

Ejemplo 70:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-piridin-2-il-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-piridin-2-il-etilamina.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,83 min.; [M+H]⁺ = 465,93.

5 **Ejemplo 71:**

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-*N*-terc-butoxicarbonil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2,2-dimetil-3-*terc*-butoxicarbonil-amino-propilamina.

10 Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 546,02.

Ejemplo 72:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina. Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,15 min.; [M+H]⁺ = 503,04.

Ejemplo 73:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama, equipado con una barra magnética para agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (1,0 eq.) en DMF (0,2 M) se añadió ciclopropilamina (1,5 eq.), PyBOP (1,5 eq.) y DIPEA (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se repartió después usando agua y AE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

25 Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,00 min.; [M+H]⁺ = 401,13.

Ejemplo 74:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,07 min.; [M+H]⁺ = 416,25.

Ejemplo 75:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(hexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y hexilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,25 min.; [M+H]⁺ = 445,11.

Ejemplo 76:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,04 min.; [M+H]⁺ = 497,09.

Ejemplo 77:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-fenil-2-morfolin-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-**

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-fenil-2-morfolin-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺ = 550,09.

5 **Ejemplo 78:****(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dietil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-dietilamino-propilamina.

10 Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 474,07.

Ejemplo 79:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,83 min.; [M+H]⁺ = 544,06.

Ejemplo 80:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-morfolin-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-morfolin-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,83 min.; [M+H]⁺ = 474,05.

Ejemplo 81:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y amida de ácido *cis*-2-amino-ciclohexan-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,05 min.; [M+H]⁺ = 486,06.

Ejemplo 82:30 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-piperidin-1-il-propan-1-on-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-amino-1-piperidin-1-il-propan-1-ona.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,13 min.; [M+H]⁺ = 500,08.

Ejemplo 83:35 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(N-bencil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-*N*-bencil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 534,24.

40 **Ejemplo 84:****(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-hexilo(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-

etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-metil-hexilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 459,15$.

Ejemplo 85:

5 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3,3-dimetil-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3,3-dimetil-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 445,13$.

Ejemplo 86:

10 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-metil-piperidin-4-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-*N*-metil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 458,11$.

15 **Ejemplo 87:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-morfolin-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-morfolin-propilamina.

20 Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 488,15$.

Ejemplo 88:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 483,05$.

Ejemplo 89:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-*tert*-butoxicarbonil-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-*tert*-butoxicarbonil-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,21$ min.; $[M+H]^+ = 503,06$.

Ejemplo 90:

35 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-{[(3-*N*-*tert*-butoxicarbonil-aminometil)-fenil]-metil}-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(*tert*-butoxicarbonil-aminometil)-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 580,00$.

Ejemplo 91:

40 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-propil-N⁶-(ciclopropilmetil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-(ciclopropil-metil)-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 457,16$.

Ejemplo 92:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc-butoxicarbonil-4-(amino-metil)-piperidina*.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 558,03$.

Ejemplo 93:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(ciclohexil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ciclohexilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,22$ min.; $[M+H]^+ = 443,05$.

Ejemplo 94:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-*N-terc-butoxicarbonil-piperidina*.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 544,04$.

Ejemplo 95:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(1S)-1-carbamoil-2-fenil-etil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (2S)-2-amino-3-fenil-propionamida.

Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 508,04$.

- 25 **Ejemplo 96:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (2S)-2-amino-3,3-*N*-trimetil-butiramida.

- 30 Condiciones de CL-EM 05b: $t_R = 1,11$ min.; $[M+H]^+ = 488,11$.

Ejemplo 97:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(4-N-terc-butoxicarbonil-aminometil-fenil)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*terc*-butoxicarbonil-aminometil)-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 580,03$.

Ejemplo 98:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(N-terc-butoxicarbonil-azetidil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxycarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-*N-terc-butoxicarbonil-azetidina*.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 516,07$.

Ejemplo 99:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-(N-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(N-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,25 min.; [M+H]⁺ = 572,15.

Ejemplo 100:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(1S)-2-metoxi-1-bencil-etil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (1S)-1-bencil-2-metoxi-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 1,19 min.; [M+H]⁺ = 509,01.

Ejemplo 101:

15 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,86 min.; [M+H]⁺ = 531,77.

Ejemplo 102:

20 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-aminopropionamida.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,63 min.; [M+H]⁺ = 433,63.

Ejemplo 103:

25 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-metoxi-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,77 min.; [M+H]⁺ = 435,12.

Ejemplo 104:

30 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y tetrahidrofuran-2-il-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 447,12.

35 **Ejemplo 105:**

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-[(2-imidazolidin-2-on-1-il)-etil]-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-imidazolidin-2-on-1-il-etilamina.

40 Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,65 min.; [M+H]⁺ = 475,14.

Ejemplo 106:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(ciclopropil)-(4S*,7R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra de agitación magnética y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida (1,0 eq.) en DMF (0,1 M) se añadieron ciclopropilamina (1,0 eq.), HATU (1,5 eq.), DMAP (0,25 eq.) y DIPEA (5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se repartió después usando NH₄Cl saturado acuoso y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 1,03 min.; [M+H]⁺ = 403,00.

10 **Ejemplo 107:**

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-propanol.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 421,07.

15 **Ejemplo 108:**

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1*H*-imidazol-1-il)-propilamina.

20 Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,57 min.; [M+H]⁺ = 471,18.

Ejemplo 109:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-(dimetil-amino)-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 5-dimetil-amino-pentilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 476,20.

Ejemplo 110:

(5*R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-pirrolidino-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 474,20.

Ejemplo 111:

35 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,50 min.; [M+H]⁺ = 503,22.

Ejemplo 112:

40 **(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05b: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 485,20.

45 **Ejemplo 113:**

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **F**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,87 min.; [M+H]⁺ = 487,96.

5 **Ejemplo 114:****(5R*)-N⁵-(2-bromopiridin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-2-bromo-piridina.

10 Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,68 min.; [M+H]⁺ = 487,04.

Ejemplo 115:**(5R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-metoxi-fenilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: t_R = 0,55 min.; [M+H]⁺ = 438,29.

Ejemplo 116:**(5R*)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-2-cloro-piridina.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,66 min.; [M+H]⁺ = 443,15.

Ejemplo 117:

25 **(5R*)-N⁵-(benzotiazol-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-benzotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,65 min.; [M+H]⁺ = 465,18.

Ejemplo 118:

30 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y *p*-bromo-bencilamine clorhidrato.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,72 min.; [M+H]⁺ = 500,17.

35 **Ejemplo 119:****(5R*)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-bromo-piridina.

40 Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,69 min.; [M+H]⁺ = 487,16.

Ejemplo 120:**(5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-bromo-tiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 493,03$.

Ejemplo 121:

- 5 **(5*R**)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-metil-piridina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,40$ min.; $[M+H]^+ = 423,32$.

- 10 **Ejemplo 122:**

(5*R)-N⁵-pentil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y pentilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 401,96$.

- 15 **Ejemplo 123:**

(5*R)-N⁵-[(4-metil-fenil)-metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-metil-bencilamina.

- 20 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 435,88$.

Ejemplo 124:

(5*R)-N⁵-(2-metoxicarbonil-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-metoxicarbonil-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 417,83$.

Ejemplo 125:

(5*R)-N⁵-(ciclohexilometil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y ciclohexilometilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 428,38$.

Ejemplo 126:

- 35 **(5*R**)-N⁵-(4-metil-ciclohex-1-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-metil-ciclohexilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 428,39$.

Ejemplo 127:

- 40 **(5*R**)-N⁵-(5-oxo-hexil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **E** seguido de **G**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 430,02$.

Ejemplo 128:

(5R*)-N⁵-(5-nitro-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **C**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-nitro-tiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 460,09$.

Ejemplo 129:

- 10 **(5R*)-N⁵-(5-cloro-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-cloro-tiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 449,13$.

Ejemplo 130:

- 15 **(5R*)-N⁵-(5-ciano-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-5-ciano-tiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 440,23$.

- 20 **Ejemplo 131:**

(5R*)-N⁵-(furan-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y furan-2-il-metilamina.

- 25 Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 412,32$.

Ejemplo 132:

(5R*)-N⁵-(1-(4-bromofenil)-etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 1-(4-bromofenil)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 513,73$.

Ejemplo 133:

(5R*)-N⁵-(4-trifluorometoxifenil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-trifluorometoxi-anilina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 492,15$.

Ejemplo 134:

- 40 **(5R*)-N⁵-(2-fenoxi-etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-fenoxi-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 452,30$.

Ejemplo 135:

(5R*)-N⁵-(3-metil-butil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida e isopentilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 401,97$.

Ejemplo 136:

(5R*)-N⁵-butil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y butilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 388,38$.

Ejemplo 137:

(5R*)-N⁵-(5-metil-furan-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (5-metil-furan-2-il)-metilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 426,33$.

Ejemplo 138:

20 **(5R*)-N⁵-(2-metil-benzotiazol-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-2-metil-benzotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 479,17$.

Ejemplo 139:

25 **(5R*)-N⁵-(2-fenil-etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-fenil-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 436,32$.

Ejemplo 140:

(5R*)-N⁵-(4-oxo-pentil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales **E** seguido de **G**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina.

35 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 416,47$.

Ejemplo 141:

(5R*)-N⁵-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-1H-imidazol-1-il-propilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,32$ min.; $[M+H]^+ = 440,36$.

Ejemplo 142:

(5R*)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-2-cloro-pirimidine.

5 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 444,13$.

Ejemplo 143:**(5R*)-N⁵-(3-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

10 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-bromo-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 499,62$.

Ejemplo 144:**(5R*)-N⁵-(benzotiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-benzotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 465,18$.

Ejemplo 145:

20 **(5R*)-N⁵-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-amino-5-terc-butil-isoxazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,76$ min.; $[M+H]^+ = 455,21$.

Ejemplo 146:

25 **(5R*)-N⁵-(3-metil-benzo[d]isotiazol-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-3-metil-benzoisotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 479,19$.

30 **Ejemplo 147:**

(5R*)-N⁵-(1H-indol-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-1H-indol.

35 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 447,17$.

Ejemplo 148:**(5R*)-N⁵-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

40 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-6-fluoro-benzotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,76$ min.; $[M+H]^+ = 483,10$.

Ejemplo 149:**(5R*)-N⁵-(2-Etil-butil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-**

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-etil-butilamina.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 416,28$.

5 **Ejemplo 150:**

(5*R)-N⁵-(4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-4-(4-clorofenil)-tiazol.

10 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 525,10$.

Ejemplo 151:

(5*R)-N⁵-(benzo[2,1,3]oxadiazol-4-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-amino-benzo[2,1,3]oxadiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 450,19$.

Ejemplo 152:

(5*R)-N⁵-(4-*tert*-butil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-4-*tert*-butil-tiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 471,19$.

Ejemplo 153:

25 **(5*R**)-N⁵-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-3-fenil-[1,2,4]tiadiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 492,17$.

Ejemplo 154:

30 **(5*R**)-N⁵-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-amino-6-cloro-benzotiazol.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 499,01$.

35 **Ejemplo 155:**

(5*R)-N⁵-(3-(2-metil-1*H*-indol-1-il)-propil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-(2-metil-1*H*-indol-1-il)-propilamina.

40 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 503,30$.

Ejemplo 156:

(5*R)-N⁵-(2-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxicarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 0,48 min.; [M+H]⁺ = 490,19.

Ejemplo 157:

- 5 **(5*R*^{*})-*N*⁵-(2-(1*H*-indol-1-il)-etil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxicarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(1*H*-indol-1-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 0,70 min.; [M+H]⁺ = 475,19.

- 10 **Ejemplo 158:**

(5*R*^{*})-*N*⁵-(2-(2-metoxi-fenil)-etil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxicarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina.

- 15 Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 0,72 min.; [M+H]⁺ = 466,22.

Ejemplo 159:

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[(3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-propionilamino)-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 20 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6*R*^{*})-(amino-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-propiónico.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 497,18.

Ejemplo 160:

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[[5-fenil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 25 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6*R*^{*})-(amino-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 5-fenil-isoxazol-4-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 1,09 min.; [M+H]⁺ = 518,11.

Ejemplo 161:

- 30 **(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butirilamino)-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6*R*^{*})-(amino-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butírico.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 0,80 min.; [M+H]⁺ = 499,65.

Ejemplo 162:

- 35 **(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[(2-(2-cloro-fenil)-acetilamino)-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6*R*^{*})-(amino-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido (2-cloro-fenil)-acético.

Condiciones de CL-EM 05: *t*_R = 1,00 min.; [M+H]⁺ = 499,18.

- 40 **Ejemplo 163:**

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-[(3-metoxi-propionilamino)-metil]-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6*R*^{*})-(amino-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-

etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-metoxi-propiónico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 433,13$.

Ejemplo 164:

- 5 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-(N,N-dimetil-aminocarbonil)-propionil-amino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido *N,N*-dimetil-succinámico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 474,17$.

Ejemplo 165:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilcarbonil)-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropanecarboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 497,04$.

- 15 **Ejemplo 166:**

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(4-metoxicarbonil-butanoil)-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y monometil éster de ácido pentandiólico.

- 20 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 475,14$.

Ejemplo 167:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-(pentanoilamino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 25 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido pentanóico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 431,20$.

Ejemplo 168:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido (2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acético.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 499,54$.

Ejemplo 169:

- 35 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(1-fenil-1H-pirazol-5-carbonil)-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 517,14$.

Ejemplo 170:

- 40 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-aminocarbonil-propionil)-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido succinámico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 446,14$.

Ejemplo 171:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[4-metil-piridin-3-carbonil]-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 4-metil-nicotínico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 466,20$.

Ejemplo 172:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(isobutirilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido isobutírico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 417,18$.

Ejemplo 173:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[N-etil-piperidin-4-carbonil]-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 1-etil-piperidin-4-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 486,20$.

- 20 **Ejemplo 174:**

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[3-piridin-3-il-propionilamino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-piridin-3-il-propiónico.

- 25 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 480,16$.

Ejemplo 175:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[N-(3-metoxi-propionil)-N-metil-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(metil-amino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-metoxi-propiónico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 447,15$.

Ejemplo 176:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[2-cloro-3-fluoro-fenil-carbonil]-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 2-cloro-3-fluoro-benzóico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 503,04$.

Ejemplo 177:

- 40 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[4-pirrolidin-1-il-butanoilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 486,23$.

Ejemplo 178:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 468,91.

Ejemplo 179:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[ciclopentil-carbonil]-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 10 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido ciclopentanecarboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,97 min.; [M+H]⁺ = 443,15.

Ejemplo 180:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetilamino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido (2-metil-tiazol-4-il)-acético.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,89 min.; [M+H]⁺ = 485,96.

Ejemplo 181:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[2-(N,N-dimetil-amino)-acetilamino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido dimetilamino-acético.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,75 min.; [M+H]⁺ = 432,13.

- 25 **Ejemplo 182:**

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[N-(2-(2-cloro-fenil)-acetil)-N-metil-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-6-[(metil-amino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido (2-cloro-fenil)-acético.

- 30 Condiciones de CL-EM 05: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 513,13.

Ejemplo 183:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-metil-amino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-6-[(metil-amino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,91 min.; [M+H]⁺ = 483,27.

Ejemplo 184:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[2-ciclopropil-acetilamino]-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido ciclopropil-acético.

Condiciones de CL-EM 05: t_R = 0,92 min.; [M+H]⁺ = 429,20.

Ejemplo 185:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-propionilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-propiónico.

- 5 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 533,12$.

Ejemplo 186:**(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-1H-indol-3-il-propionilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

- 10 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-(1H-indol-3-il)-propiónico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 518,20$.

Ejemplo 187:**(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(butanoilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

- 15 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido butírico.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 417,45$.

Ejemplo 188:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-(4-fluoro-fenil)-propionilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 497,16$.

Ejemplo 189:

- 25 **(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[(3-fenil-acriloilamino)-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 3-fenil-acrílico.

Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 477,13$.

- 30 **Ejemplo 190:**

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-[[5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-6-(6R*)-(amino-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico.

- 35 Condiciones de CL-EM 05: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 502,99$.

Ejemplo 191:**(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 40 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metilamina.

Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 471,17$.

Ejemplo 192:**(5R*)-N⁵-(4-acetil-fenil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-**

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 1-(4-amino-fenil)-etanolona.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 450,55$.

5 **Ejemplo 193:****(5*R**)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **F**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)-butilamina.

10 Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 429,17$.

Ejemplo 194:**(5*R**)-N⁵-(5-acetil-tiofen-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 470,48$.

Ejemplo 195:**(5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **J**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 454,27$.

Ejemplo 196:

25 **(5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **J**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)-butilamina.

Condiciones de CL-EM 02: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 456,18$.

Ejemplo 197:

30 **(5*R**)-N⁵-(4-trifluorometil-fenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-aminobenzotri-fluoruro.

Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 476,13$.

35 **Ejemplo 198:****(5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-5-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución de (5*R**)-N⁵-(2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida (1,0 eq.) en THF (0,05 M) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con AE, se lavó con salmuera (3x), se secó usando MgSO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando (5*R**)-N⁵-(2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida. El material

45 crudo se disolvió en AcCN (0,06 M) y se trató con MnO₂ (5,5 eq.) a 50 °C. Una vez que la reacción se completó, la

mezcla se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título.

Condiciones de CL-EM 01: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 455,23$.

Ejemplo 199:

5 **(5R*)-N⁵-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-etil)-(6R*)-N⁶-(4-bromofenil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-bromo-fenil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-etilamina.

Condiciones de CL-EM 05c: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 483,20$.

Ejemplo 200:

10 **(5R*)-N⁵-(4-yodofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 4-yodo-bencilamina.

Condiciones de CL-EM 06: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 547,75$.

15 **Ejemplo 201:**

(5R*)-N⁵-(5-(iso-butil)-isoxazol-3-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 1-(5-isobutil-isoxazol-3-il)-metilamina.

20 Condiciones de CL-EM 06: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 468,89$.

Ejemplo 202:

(5R*)-N⁵-(2-bromo-tiofen-4-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-bromotiofen-4-il)-metilamina.

Condiciones de CL-EM 06: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 506,49$.

Ejemplo 203:

(5R*)-N⁵-(2-fluoro-4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM 06: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 517,75$.

Ejemplo 204:

35 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-dimetilamino-3-oxopropil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **J**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-N,N-dimetilpropanamida.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 460,11$.

Ejemplo 205:

40 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(4-amino-4-oxobutil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **J**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-aminobutanamida clorhidrato.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 446,08$.

Ejemplo 206:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-pirrolidino-3-oxopropil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general J, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 486,11$.

Ejemplo 207:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(2-amino-2-oxoetil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general J, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 2-aminoacetamida.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 418,04$.

Ejemplo 208:

- 15 **(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(4-etilpiperazin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 529,20$.

- 20 **Ejemplo 209:**

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-piperidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(piperidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 500,14$.

- 25 **Ejemplo 210:**

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(azetidín-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(azetidín-1-il)butan-1-amina.

- 30 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 472,12$.

Ejemplo 211:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-morfolín-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-morfolínobutan-1-amina.

- 35 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 502,19$.

Ejemplo 212:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general K, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 529,19$.

Ejemplo 213:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(4-metil-piperazin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **K**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-amina.

- 5 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+$ = 515,17.

Ejemplo 214:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-4-oxobutil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 10 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 4-amino-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+$ = 500,13.

Ejemplo 215:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Siguiendo el procedimiento general **K**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+$ = 502,15.

Ejemplo 216:

- 20 **(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-((3R,6S)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **K**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de (3R,6S)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+$ = 528,20.

- 25 **Ejemplo 217:**

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(4-acetil-piperazin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)etanona.

- 30 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+$ = 543,15.

Ejemplo 218:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(cis-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 35 Siguiendo el procedimiento general **L**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *cis*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+$ = 526,25.

Ejemplo 219:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-((3R)-fluoropirrolidino)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (R)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+$ = 504,18.

Ejemplo 220:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-((3S)-fluoropirrolidino)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 5 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+$ = 504,16.

Ejemplo 221:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(5-pirrolidino-pentil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 10 Siguiendo el procedimiento general **K**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 5-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+$ = 500,14.

Ejemplo 222:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(trans-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Siguiendo el procedimiento general **L**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+$ = 526,19.

Ejemplo 223:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R*)-N⁶-(3-metilamino-3-oxopropil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y metilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+$ = 446,10.

Ejemplo 224:

- 25 **(5R*)-N⁵-(2-acetil-tiazol-5-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-5-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+$ = 471,25.

- 30 **Ejemplo 225:**

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **K**, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-pirrolidin-1-il-butilamina.

- 35 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+$ = 493,09.

Ejemplo 226:**(5R*)-N⁵-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,6-difluoro-4-metoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+$ = 488,26.

Ejemplo 227:**(5R*)-N⁵-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-**

espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,3-difluoro-4-metoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 488,28$.

5 **Ejemplo 228:****(5*R**)-N⁵-(3-fluoro-4-metoxi-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-fluoro-4-metoxibencilamina.

10 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 470,28$.

Ejemplo 229:**(5*R**)-N⁵-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3,5-difluoro-4-metoxibencilamina.

15 Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 488,29$.

Ejemplo 230:**(5*R**)-N⁵-(4-cloro-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

20 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-clorobencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 456,24$.

Ejemplo 231:**(5*R**)-N⁵-(4-fluoro-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

25 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 440,27$.

Ejemplo 232:**(5*R**)-N⁵-(4-trifluorometoxi-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

30 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-trifluorometoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 506,26$.

35 **Ejemplo 233:****(5*R**)-N⁵-(4-isopropoxi-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-isopropoxibencilamina.

40 Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 480,33$.

Ejemplo 234:**(5*R**)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (4-bromotiazol-2-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,52 min.; [M+H]⁺ = 507,12.

Ejemplo 235:

- 5 **(5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-4-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)oxazol-4-il)metanamina.

- 10 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,47 min.; [M+H]⁺ = 455,33.

Ejemplo 236:

(5*R)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Seguendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,62 min.; [M+H]⁺ = 486,17.

Ejemplo 237:

(5*R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 20 Seguendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 479,09.

Ejemplo 238:

- 25 **(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **F**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,65 min.; [M+H]⁺ = 495,19.

Ejemplo 239:

- 30 **(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-aminopropanamida clorhidrato.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 441,06.

- 35 **Ejemplo 240:**

(5*R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-aminopropanamida clorhidrato.

- 40 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,79 min.; [M+H]⁺ = 439,04.

Ejemplo 241:

(5*R)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-*N*⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 0,81 min.; [M+H]⁺ = 446,11.

Ejemplo 242:

- 5 **(5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-*N*⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-aminopropanamida.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 0,70 min.; [M+H]⁺ = 433,07.

- 10 **Ejemplo 243:**

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-acetil-oxazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 15 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxicarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: *t*_R = 0,43 min.; [M+H]⁺ = 455,23.

Ejemplo 244:

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(isobutil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 20 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida e isobutilamina.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 0,83 min.; [M+H]⁺ = 402,18.

Ejemplo 245:

(5*R*^{*})-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(isobutil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 25 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida e isobutilamina.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 1,10 min.; [M+H]⁺ = 424,06.

Ejemplo 246:

(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(isobutil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida e isobutilamina.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 1,10 min.; [M+H]⁺ = 431,12.

Ejemplo 247:

- 35 **(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-1-amina.

Condiciones de CL-EM AF: *t*_R = 0,63 min.; [M+H]⁺ = 504,18.

Ejemplo 248:

- 40 **(5*R*^{*})-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R*^{*})-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-6-hidroxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-1-amina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 526,05$.

Ejemplo 249:

(5R*)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-1-amina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 533,15$.

Ejemplo 250:

- 10 **(5R*)-N⁵-(2-metoxi-pirid-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 6-metoxipiridin-3-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 439,27$.

Ejemplo 251:

- 15 **(5R*)-N⁵-(2-bromo-pirazin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-bromopirazin-2-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 488,15$.

- 20 **Ejemplo 252:**

(5R*)-N⁵-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-(trifluorometil)piridin-2-amina.

- 25 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 477,26$.

Ejemplo 253:

(5R*)-N⁵-(2-metil-piridin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 6-metilpiridin-3-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,40$ min.; $[M+H]^+ = 423,28$.

Ejemplo 254:

(5R*)-N⁵-(benzo[d]oxazol-6-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y benzo[d]oxazol-6-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 449,26$.

Ejemplo 255:

- 40 **(5R*)-N⁵-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (5-metilisoxazol-3-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 427,25$.

Ejemplo 256:

(5R*)-N⁵-(4-metil-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-metil-tiazol-2-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,52 min.; [M+H]⁺ = 429,24.

Ejemplo 257:

(5R*)-N⁵-(5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:

- 10 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,62 min.; [M+H]⁺ = 484,21.

Ejemplo 258:

- 15 **(5R)-N⁵-(2-bromo-piridin-5-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-pirrolidino-butilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,56 min.; [M+H]⁺ = 487,20.

Ejemplo 259:

- 20 **(5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-fluoroetanamina.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺ = 414,02.

- 25 **Ejemplo 260:**

(5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona.

- 30 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 480,05.

Ejemplo 261:

(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-aminopropanamida.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,54 min.; [M+H]⁺ = 417,14.

Ejemplo 262:

(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(dietilamino)butilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,46 min.; [M+H]⁺ = 473,30.

Ejemplo 263:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-etoxi-propilamina.

- 5 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 1,03 min.; [M+H]⁺ = 461,12.

Ejemplo 264:**(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(3-pirrolidino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 10 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(3-aminopropil)pirrolidina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,44 min.; [M+H]⁺ = 457,22.

Ejemplo 265:**(5R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,53 min.; [M+H]⁺ = 508,14.

Ejemplo 266:

- 20 **(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-dimetilamino-etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,43 min.; [M+H]⁺ = 417,18.

Ejemplo 267:

- 25 **(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-dimetilamino-1-propilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,43 min.; [M+H]⁺ = 431,24.

- 30 **Ejemplo 268:**

(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(3-aminopropil)-4-metil-piperazina.

- 35 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,40 min.; [M+H]⁺ = 486,22.

Ejemplo 269:**(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de from (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 458,19.

Ejemplo 270:**(5R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-dietilamino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-**

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(dietilamino)butilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,62 min.; [M+H]⁺ = 495,13.

5 **Ejemplo 271:****(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(2-fluoroetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 2-fluoroetilamina.

10 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,95 min.; [M+H]⁺ = 421,08.

Ejemplo 272:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(dietilamino)butilamina.

15 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,64 min.; [M+H]⁺ = 502,16.

Ejemplo 273:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(3-aminopropil)-4-metil-piperazina.

20 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,55 min.; [M+H]⁺ = 515,21.

Ejemplo 274:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-dimetilamino-etilamina.

25 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 446,16.

Ejemplo 275:**(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona.

30 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 487,12.

35 **Ejemplo 276:****(5*R**)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-metoxi-etilamina.

40 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 426,04.

Ejemplo 277:**(5*R**)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **B**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-dimetilamino-1-propilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+$ = 453,10.

Ejemplo 278:

- 5 **(5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-aminopropanamida.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,76$ min.; $[M+H]^+$ = 435,10.

- 10 **Ejemplo 279:**

- (5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(1-pirrolidino)butilamina.

- 15 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+$ = 489,17.

Ejemplo 280:

- (5*R*)-N⁵-(5-bromopirid-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 20 Seguendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(5-bromopirid-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+$ = 433,08.

Ejemplo 281:

- (5*R*)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 25 Seguendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+$ = 389,14.

Ejemplo 282:

- 30 **(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+$ = 464,06.

Ejemplo 283:

- 35 **(5*R*)-N⁵-(2-bromotiazol-5-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-[(2-bromotiazol-5-il)metil]-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+$ = 453,01.

- 40 **Ejemplo 284:**

- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R*)-5-hidroxicarbonil-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-

etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobencilamine.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 518,13$.

Ejemplo 285:

(5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y

4-amino-anisol.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 438,25$.

Ejemplo 286:

- 10 **(5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-bromo-bencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 500,10$.

- 15 **Ejemplo 287:**

(5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(3-hidroxil-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 20 Una solución de (5R)-N⁵-(4-metoxi-fenil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida en THF (0,09 M) se trató con NaOH acuoso 1 N (4,0 eq.) a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 2 N y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 385,15$.

Ejemplo 288:

- 25 **(5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 504,13$.

- 30 **Ejemplo 289:**

(5R)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5R)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 35 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 443,21$.

Ejemplo 290:

(5R)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general M, a partir de (5R)-N⁵-(4-metoxi-fenil)-(6R)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 384,19$.

Ejemplo 291:

(5R)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,86 min.; [M+H]⁺ = 448,11.

5 **Ejemplo 292:****(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

10 Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 466,10.

Ejemplo 293:**(5*R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-metoxi-fenil)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,76 min.; [M+H]⁺ = 386,20.

Ejemplo 294:**(5*R*)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R*)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,63 min.; [M+H]⁺ = 487,16.

Ejemplo 295:25 **(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,67 min.; [M+H]⁺ = 504,16.

Ejemplo 296:30 **(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,67 min.; [M+H]⁺ = 500,14.

35 **Ejemplo 297:****(5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-clorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **L**, a partir de (5*R*)-5-hidroxycarbonil-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-bromo-3-cloroanilina.

40 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,72 min.; [M+H]⁺ = 520,16.

Ejemplo 298:**(5*R*)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **M**, a partir de (5*R*)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxicarbonil-etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida y NH₄OH.

Condiciones de CL-EM AF: t_R = 0,74 min.; [M+H]⁺ = 391,15.

Ejemplo 299:

- 5 **(5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-6-hidroxycarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,3-propanediamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,41 min.; [M+H]⁺ = 403,18.

- 10 **Ejemplo 300:**

(5*R)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-6-hidroxycarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-*terc*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,45 min.; [M+H]⁺ = 443,20.

Ejemplo 301:

(5*R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 20 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxycarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metiletilendiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,56 min.; [M+H]⁺ = 425,03.

Ejemplo 302:

- 25 **(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxycarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 4-bromo-2-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 453,04.

- 30 **Ejemplo 303:**

(5*R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 35 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxycarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(*N-terc*-butoxicarbonil-aminometil)-4-(aminometil)benzeno.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,61 min.; [M+H]⁺ = 487,09.

Ejemplo 304:

(5*R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 40 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-hidroxycarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(*terc*-butoxicarbonil-amino)-2,2-dimetil-propilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,61 min.; [M+H]⁺ = 453,09.

Ejemplo 305:

(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc-butoxicarbonil-N-metiletilendiamina*.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 432,18.

Ejemplo 306:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

10 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-*terc-butoxicarbonil-4-aminopiperidina*.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,60 min.; [M+H]⁺ = 458,17.

Ejemplo 307:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc-butoxicarbonil-1,3-propanediamina*.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 432,06.

Ejemplo 308:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(3-(aminometil)fenil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

20 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(*N-terc-butoxicarbonil-aminometil*)-3-(aminometil)benzeno.

25 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,64 min.; [M+H]⁺ = 494,17.

Ejemplo 309:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-(*N-terc-butoxicarbonil-aminometil*)-4-(aminometil)benzeno.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,63 min.; [M+H]⁺ = 494,12.

Ejemplo 310:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

35 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-(*terc-butoxicarbonil-amino*)-2,2-dimetil-propilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,63 min.; [M+H]⁺ = 460,13.

Ejemplo 311:**(5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

45 Siguiendo los procedimientos generales **B** seguido de **H**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-*terc-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina*.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 472,16$.

Ejemplo 312:

(5R)-N⁵-(2-bromo-tiazol-5-il-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-bromo-tiazol-5-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 507,13$.

Ejemplo 313:

- 10 **(5R)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6R)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-aminopropanamida.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 369,19$.

Ejemplo 314:

- 15 **(5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 522,17$.

- 20 **Ejemplo 315:**

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 25 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 522,17$.

Ejemplo 316:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 522,14$.

Ejemplo 317:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R)-5-hidroxicarbonil-(6R)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (4-bromo-2,6-difluorofenil)-metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 536,12$.

Ejemplo 318:

- 40 **(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 520,20$.

Ejemplo 319:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,62 min.; [M+H]⁺ = 478,13.

Ejemplo 320:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-amino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,4-butandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,61 min.; [M+H]⁺ = 464,12.

Ejemplo 321:

15 **(5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **F**, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,65 min.; [M+H]⁺ = 518,16.

Ejemplo 322:

20 **(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,61 min.; [M+H]⁺ = 453,05.

25 **Ejemplo 323:**

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina.

30 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,57 min.; [M+H]⁺ = 451,10.

Ejemplo 324:

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

35 Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(aminometil)-1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 465,16.

Ejemplo 325:

40 **(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶,N⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **H**, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*terc*-butoxicarbonil-aminometil)piperidina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,57 min.; [M+H]⁺ = 465,07.

Ejemplo 326:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 480,12$.

Ejemplo 327:

(5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 536,17$.

Ejemplo 328:

15 **(5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 536,12$.

Ejemplo 329:

20 **(5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 536,22$.

25 **Ejemplo 330:**

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-amino-1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 453,04$.

30 **Ejemplo 331:**

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(isobutil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida e isobutilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,15$ min.; $[M+H]^+ = 426,08$.

35 **Ejemplo 332:**

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-1,4-butandiamina.

40 Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,16$ min.; $[M+H]^+ = 541,09$.

Ejemplo 333:

(5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(5-*terc*-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-

espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,20$ min.; $[M+H]^+ = 555,12$.

5 **Ejemplo 334:****(5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 455,11$.

10 **Ejemplo 335:****(5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶-(4-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-1,4-butandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 441,10$.

15 **Ejemplo 336:****(5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶,*N*⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(*terc*-butoxicarbonil-aminometil)piperidina.

20 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 467,15$.

Ejemplo 337:**(5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 1-*terc*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 467,12$.

Ejemplo 338:**(5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-*N*⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 505,12$.

Ejemplo 339:**(5*R*^{*})-*N*⁵-(4-Aminobutil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-bromofenil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

35 Siguiendo los procedimientos generales A seguido de H, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxycarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-bromo-fenil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-1,4-butandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 432,12$.

Ejemplo 340:**(5*R*^{*})-*N*⁵-(5-Aminopentil)-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-bromofenil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

40 Siguiendo los procedimientos generales A seguido de H, a partir de (5*R*^{*})-5-hidroxycarbonil-(6*R*^{*})-*N*⁶-(4-bromo-fenil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y *N*-*terc*-butoxicarbonil-1,5-pentandiamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 446,14$.

Ejemplo 341:

(5R*)-N⁵-(2-(ciclohexen-1-il)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(1-ciclohexenil)etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 440,36$.

Ejemplo 342:

- 10 **(5R*)-N⁵-(4-terc-butyl-ciclohexil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-terc-butylciclohexilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 470,39$.

Ejemplo 343:

- 15 **(5R*)-N⁵-(2-(piridin-2-il)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(2-aminoetil)piridina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,35$ min.; $[M+H]^+ = 437,27$.

- 20 **Ejemplo 344:**

(5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **E**, a partir de (5R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 25 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 457,26$.

Ejemplo 345:

(5R*)-N⁵-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **C**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-trifluorometil-tiazol-2-ilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 483,20$.

Ejemplo 346:

(5R*)-N⁵-(2,4,6-trifluorofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,4,6-trifluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 476,24$.

Ejemplo 347:

- 40 **(5R*)-N⁵-(2,4-dimetilfenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,4-dimetilbencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,649$ min.; $[M+H]^+ = 450,31$.

Ejemplo 348:

(5R*)-N⁵-[(2-acetil-tiazol-4-il)metil]-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 5 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-acetil-tiazol-4-il)-metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+$ = 471,23.

Ejemplo 349:

(5R*)-N⁵-(3-cloro-2-fluorofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 10 Siguiendo el procedimiento general A, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-cloro-2-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+$ = 474,23.

Ejemplo 350:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5R*)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6R*)-6-etoxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+$ = 413,25.

Ejemplo 351:

- 20 **(5R*)-N⁵-[(5-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de G, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)tiazol-2-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+$ = 471,23.

- 25 **Ejemplo 352:**

(5R*)-N⁵-(3-acetilfenil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 1-(3-aminofenil)etanona.

- 30 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+$ = 450,28.

Ejemplo 353:

(5R*)-N⁵-(2-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general A, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 2-bromo-4-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+$ = 518,18.

Ejemplo 354:

(5R*)-N⁵-(3-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 40 Siguiendo el procedimiento general A, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 3-bromo-4-fluorobencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+$ = 518,21.

Ejemplo 355:

(5R*)-N⁵-(2,3,5-trifluorofenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,3,5-trifluorobencilamina.

- 5 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+$ = 476,26.

Ejemplo 356:**(5R*)-N⁵-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 10 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de (4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+$ = 428,26.

Ejemplo 357:**(5R*)-N⁵-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 15 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-fluoro-3-(trifluorometil)bencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+$ = 508,25.

Ejemplo 358:

- 20 **(5R*)-N⁵-(3,5-dimetilfenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3,5-dimetilbencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+$ = 450,31.

Ejemplo 359:

- 25 **(5R*)-N⁵-(3-acetilfenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales **I** seguido de **G**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+$ = 464,28.

- 30 **Ejemplo 360:**

(5R*)-N⁵-(3-difluorometoxifenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-(difluorometoxi)bencilamina.

- 35 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+$ = 488,27.

Ejemplo 361:**(5R*)-N⁵-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-metoxipiridin-4-il)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,40$ min.; $[M+H]^+$ = 453,25.

Ejemplo 362:**(5R*)-N⁵-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-**

espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 508,27$.

5 Ejemplo 363:**(5*R**)-N⁵-(4-acetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 1-(4-(aminometil)fenil)etanona.

10 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 464,24$.

Ejemplo 364:**(5*R**)-N⁵-(2-cloro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilamina.

15

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 524,22$.

Ejemplo 365:**(5*R**)-N⁵-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina.

20

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 508,24$.

Ejemplo 366:**(5*R**)-N⁵-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencilamina.

25

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 508,26$.

Ejemplo 367:**(5*R**)-N⁵-[(2,6-dicloropiridin-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2,6-dicloropiridin-4-il)metanamina.

30

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 491,18$.

35 Ejemplo 368:**(5*R**)-N⁵-(2,5-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,5-dimetilbencilamina.

40

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 450,30$.

Ejemplo 369:**(5*R**)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **F**, a partir de (5*R**)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidino-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+$ = 443,25.

Ejemplo 370:

- 5 **(5*R**)-N⁵-(2-metoxi-5-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de (2-metoxi-5-metilfenil)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+$ = 466,32.

- 10 **Ejemplo 371:**

(5*R)-N⁵-(2-cloro-3,6-difluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-cloro-3,6-difluorobencilamina.

- 15 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+$ = 492,20.

Ejemplo 372:

(5*R)-N⁵-(2-isopropoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 20 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y (2-isopropoxifenil)metanamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+$ = 480,31.

Ejemplo 373:

(5*R)-N⁵-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

- 25 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-cloro-6-fluoro-3-metilbencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+$ = 488,27.

Ejemplo 374:

- 30 **(5*R**)-N⁵-(3-cloro-4-metoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+$ = 486,24.

Ejemplo 375:

- 35 **(5*R**)-N⁵-(3,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3,4-dimetoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+$ = 482,32.

- 40 **Ejemplo 376:**

(5*R)-N⁵-(2,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5*R**)-5-hidroxicarbonil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-1-il-butyl)-(4*S**,7*R**)-

[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,4-dimetoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+$ = 482,30.

Ejemplo 377:

5 **(5R*)-N⁵-(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+$ = 496,30.

Ejemplo 378:

10 **(5R*)-N⁵-(2-(4-metoxifenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(4-metoxifenil)etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+$ = 466,32.

15 **Ejemplo 379:**

(5R*)-N⁵-(2-(4-bromofenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-bromofenetilamina.

20 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+$ = 514,23.

Ejemplo 380:

(5R*)-N⁵-(2-(3,4-dimetilfenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

25 Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 3,4-dimetilfenetilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+$ = 464,28.

Ejemplo 381:

(5R*)-N⁵-(2-(4-metilfenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

30 Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2-(*p*-tolil)etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+$ = 450,33.

Ejemplo 382:

35 **(5R*)-N⁵-(2-(4-fluorofenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-fluorofenetilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+$ = 454,29.

Ejemplo 383:

40 **(5R*)-N⁵-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y clorhidrato de 3,4-metilendioxifenetilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 480,28$.

Ejemplo 384:

(5R*)-N⁵-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 3-bromo-4-metoxifenetilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 544,22$.

Ejemplo 385:

- 10 **(5R*)-N⁵-(2-(2,4-dimetilfenil)etil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 2,4-dimetilfenetilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 464,32$.

Ejemplo 386:

- 15 **(5R*)-N⁵-(4-etoxifenil-metil)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Siguiendo el procedimiento general **N**, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 4-etoxibencilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 466,32$.

- 20 **Ejemplo 387:**

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butyl)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general **I**, a partir de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 25 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 470,25$.

Ejemplo 388:

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-dimetilamino-etilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 416,21$.

Ejemplo 389:

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-(piridin-2-il)etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(2-aminoetil)piridina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 450,21$.

Ejemplo 390:

- 40 **(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **D**, a partir de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(2-aminoetil)benzene sulfonamida.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 528,16$.

Ejemplo 391:

(5R)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,69 min.; [M+H]⁺ = 504,22.

Ejemplo 392:

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(N-isopentil-piperidin-4-il)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 1-(3-metil-butil)-piperidin-4-ilamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,70 min.; [M+H]⁺ = 498,30.

Ejemplo 393:

15 **(5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,71 min.; [M+H]⁺ = 522,13.

Ejemplo 394:

20 **(5R)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N₂), a una solución recientemente preparada de di-isopropilamida de litio (3,4 eq.) en THF (0,3 M) se añadió una solución 0,1 M de (5R)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó. Se añadió agua (3,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se diluyó con AE, se lavó con salmuera, se secó usando Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación mediante FC proporcionó el compuesto del título.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 493,15.

Ejemplo 395:

(5R)-N⁵-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

35 Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,75 min.; [M+H]⁺ = 554,16.

Ejemplo 396:

(5R*)-N⁵-[(4-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6R*)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

40 Siguiendo los procedimientos generales B seguido de H, a partir de (5R*)-N⁵-[(4-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6R*)-6-hidroxicarbonil-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-metiletilediamina.

Condiciones de CL-EM TFA: t_R = 0,42 min.; [M+H]⁺ = 403,19.

Ejemplo 397:

45 **(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+$ = 514,19.

Ejemplo 398:

- 5 **(5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-*N*⁶-(4-(pirrolidin-1-il)pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:**

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 4-(pirrolidin-1-il)pentan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+$ = 500,16.

- 10 **Ejemplo 399:**

(5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-*N*⁶-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

- 15 Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+$ = 504,15.

Ejemplo 400:

(5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-*N*⁶-(4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

- 20 Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+$ = 530,20.

Ejemplo 401:

(5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-*N*⁶-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, sal formiato:

- 25 Seguendo el procedimiento general **E**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+$ = 522,14.

Ejemplo 402:

- 30 **(5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-*N*⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **F**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+$ = 507,17.

Ejemplo 403:

- 35 **(5*R*)-*N*⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶-(2-hidroxietyl)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y etanolamina.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+$ = 414,03.

Ejemplo 404:

- 40 **(5*R*)-*N*⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-*N*⁶-(3-hidroxiopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Seguendo el procedimiento general **I**, a partir de (5*R*)-*N*⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-6-hidroxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-aminopropan-1-ol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+$ = 428,03.

Ejemplo 405:

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-hidroxi-butil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

5 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 4-aminobutan-1-ol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+$ = 442,06.

Ejemplo 406:

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-metil-3-hidroxi-prop-2-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

10 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-amino-2-metilpropan-1-ol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+$ = 442,06.

Ejemplo 407:

15 **(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-(2-aminoetoxi)etanol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+$ = 458,05.

Ejemplo 408:

20 **(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de *trans*-4-amino-ciclohexanol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+$ = 468,06.

25 **Ejemplo 409:**

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(1-hidroxi-ciclohexil)metil]-[4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanol.

30 Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+$ = 482,08.

Ejemplo 410:

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(*trans*-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

35 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (*trans*-4-aminociclohexil)metanol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+$ = 482,09.

Ejemplo 411:

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(*cis*-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

40 Siguiendo el procedimiento general I, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y (*cis*-4-aminociclohexil)metanol.

Condiciones de CL-EM AF: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+$ = 482,08.

Ejemplo 412:**(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

5 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y clorhidrato de 3-amino-1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 439,41$.

Ejemplo 413:**(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-(N-metilamino)-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

10 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metiletilendiamina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 427,16$.

Ejemplo 414:

15 **(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(3-(N-metilamino)-propil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y *terc*-butil éster de ácido *N*-(3-aminopropil)-*N*-metilcarbámico.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 441,16$.

20 **Ejemplo 415:**

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(piperidin-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-*N-terc*-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 453,20$.

25 **Ejemplo 416:**

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(pirrolidin-2-il)-metil]-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-aminometil-*N-terc*-butoxicarbonil-pirrolidina.

30 Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 453,20$.

Ejemplo 417:**(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(piperidin-2-il)-metil]-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

35 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 2-aminometil-*N-terc*-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 467,23$.

Ejemplo 418:**(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(piperidin-3-il)-metil]-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

40 Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-aminometil-*N-terc*-butoxicarbonil-piperidina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 467,22$.

Ejemplo 419:

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(azetidín-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:

Siguiendo los procedimientos generales I seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y 3-amino-*N*-*terc*-butoxicarbonil-azetidina.

Condiciones de CL-EM 07: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 425,15$.

5 Ejemplo 420:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(cis-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

Siguiendo los procedimientos generales L seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ((*cis*-4-aminociclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo.

10 Condiciones de CL-EM 07b: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 472,07$.

Ejemplo 421:**(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(trans-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida:**

15 Siguiendo los procedimientos generales L seguido de H, a partir de (5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida y ((*trans*-4-aminociclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo.

Condiciones de CL-EM 07b: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 472,09$.

Ejemplo 422:**(5R*)-N⁵-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida, clorhidrato:**

20 Siguiendo el procedimiento general B, a partir de (5R*)-5-hidroxicarbonil-(6R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilén-espiro[2.4]heptan]-6-carboxamida y 5-amino-2-(trifluorometil)piridina.

Condiciones de CL-EM TFA: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 477,20$.

II. Ensayos biológicos**Ensayo *in vitro***

25 Las actividades agonistas del receptor ALX y FPRL2 de los compuestos de fórmula (I) se determinan de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental:**Mediciones de calcio intracelular:**

30 Se cultivaron células que expresan receptor ALX humano recombinante y la proteína G $G_{\alpha 16}$ (HEK293-hALXR- $G_{\alpha 16}$) hasta una confluencia de 80% en medio de crecimiento (GM). Las células se desprendieron de las placas de cultivo con un tampón de disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectaron mediante centrifugación a 1.000 rpm a temperatura ambiente durante 5 min en tampón de ensayo (AB) (partes iguales de BSS de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin rojo fenol (Gibco, 11880-028)). Después de una incubación de 60 min a 37 °C bajo 5% de CO₂ en AB suplementado con 1 μ M de Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202), y 20 mM de HEPES (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y resuspendieron en AB. Luego se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos FLIPR (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 μ l por pocillo y se sedimentaron mediante centrifugación a 1.000 rpm durante 1 min. Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DMSO, y se las diluyó de manera seriada en AB a las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta de las dosis de activación. Se emplea WKYMVm (Phoenix Peptides) como el agonista de referencia. Los instrumentos FLIPR384 o FLIPR Tetra (Molecular Devices) se manejaron de acuerdo con las instrucciones estándar del fabricante, agregando 4 μ l del compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios en la fluorescencia se controlaron antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a $\lambda_{exc}=488$ nm y $\lambda_{em}=540$ nm. Los valores pico de emisión por encima del valor de base después de la adición de los compuestos se exportaron después de la resta de la línea base. Los valores se normalizaron respecto de un control de nivel alto (compuesto WKYMVm, 10 nM de concentración final) después de la resta del valor de la línea de base (adición de AB).

Se cultivaron células que expresan FPRL2 humano recombinante y la proteína G $G_{\alpha 16}$ (HEK293-hFPRL2- $G_{\alpha 16}$) a una confluencia del 80% en medio de cultivo (GM). Las células se desprendieron de las placas de cultivo con un tampón de disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectaron mediante centrifugación a 1.000 rpm a

temperatura ambiente durante 5 min en tampón de ensayo (AB) (partes iguales de BSS de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin rojo fenol (Gibco, 11880-028)). Después de 60 min de incubación a 37 °C bajo 5% de CO₂ en AB suplementado con 1 µM de Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202), y 20 mM de HEPES (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y resuspendieron en AB. Luego se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos FLIPR (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 µl por pocillo y se sedimentaron mediante centrifugación a 1.000 rpm durante 1 min. Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron de manera seriada en AB a las concentraciones necesarias para las curvas de respuesta a las dosis de activación. Se emplea Gly14-Humanina (péptido Humanina con un reemplazo de serina por glicina en la posición 14, Phoenix Peptides) como un agonista de referencia. Los instrumentos FLIPR384 o FLIPR Tetra (Molecular Devices) se manejaron de acuerdo con las instrucciones estándar del fabricante, agregando 4 µl del compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y diluido en tampón de ensayo antes del experimento para obtener la concentración final deseada. Los cambios en la fluorescencia se controlaron antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a λ_{exc} =488 nm y λ_{em} =540 nm. Los picos de emisión por encima del nivel de base después de la adición de los compuestos se exportaron después de la resta de la línea de base. Los valores se normalizaron respecto de un control de nivel alto (compuesto GLY14-Humanina, a una concentración final de 100 nM) después de la resta del valor de la línea de base (adición de AB).

Las actividades agonistas de los compuestos ejemplo se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 1	0,16	571	Ejemplo 216	2,7	297
Ejemplo 2	0,10	46	Ejemplo 217	38	61
Ejemplo 3	0,20	2000	Ejemplo 218	2,1	356
Ejemplo 4	0,24	5310	Ejemplo 219	0,30	174
Ejemplo 5	0,34	1160	Ejemplo 220	0,35	235
Ejemplo 6	0,41	1260	Ejemplo 221	0,66	41
Ejemplo 7	0,55	413	Ejemplo 222	208	398
Ejemplo 8	0,82	2600	Ejemplo 223	3,2	1210
Ejemplo 9	0,94	1510	Ejemplo 224	994	1860
Ejemplo 10	0,98	726	Ejemplo 225	6,4	143
Ejemplo 11	1,0	329	Ejemplo 226	912	356
Ejemplo 12	1,0	1300	Ejemplo 227	290	89
Ejemplo 13	1,1	4620	Ejemplo 228	389	308
Ejemplo 14	1,2	1690	Ejemplo 229	119	67
Ejemplo 15	1,3	4400	Ejemplo 230	31	65
Ejemplo 16	1,4	3920	Ejemplo 231	514	159
Ejemplo 17	1,8	2010	Ejemplo 232	1260	112
Ejemplo 18	2,0	551	Ejemplo 233	7220	197
Ejemplo 19	2,4	2480	Ejemplo 234	73	176

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 20	2,7	2860	Ejemplo 235	153	181
Ejemplo 21	2,8	1690	Ejemplo 236	49	292
Ejemplo 22	3,2	4640	Ejemplo 237	305	542
Ejemplo 23	3,3	>25000	Ejemplo 238	22	142
Ejemplo 24	3,7	4120	Ejemplo 239	15	>25000
Ejemplo 25	3,9	365	Ejemplo 240	8,1	>25000
Ejemplo 26	4,2	744	Ejemplo 241	240	>25000
Ejemplo 27	4,2	1960	Ejemplo 242	5,9	6140
Ejemplo 28	4,5	>25000	Ejemplo 243	170	2300
Ejemplo 29	4,8	5584	Ejemplo 244	369	>25000
Ejemplo 30	4,9	405	Ejemplo 245	3,9	8240
Ejemplo 31	5,0	1410	Ejemplo 246	191	5330
Ejemplo 32	5,4	3280	Ejemplo 247	106	1080
Ejemplo 33	5,8	4100	Ejemplo 248	174	3060
Ejemplo 34	6,1	16100	Ejemplo 249	216	47
Ejemplo 35	6,1	1870	Ejemplo 250	673	746
Ejemplo 36	6,7	11500	Ejemplo 251	7,9	558
Ejemplo 37	7,1	1710	Ejemplo 252	82	210
Ejemplo 38	7,5	1550	Ejemplo 253	131	1770
Ejemplo 39	7,6	1540	Ejemplo 254	492	67
Ejemplo 40	9,0	848	Ejemplo 255	40	489
Ejemplo 41	9,5	8510	Ejemplo 256	6720	348
Ejemplo 42	9,6	7840	Ejemplo 257	6010	167
Ejemplo 43	9,5	925	Ejemplo 258	1,1	173
Ejemplo 44	10	4910	Ejemplo 259	354	>25000
Ejemplo 45	11	4160	Ejemplo 260	9,1	8730
Ejemplo 46	11	1600	Ejemplo 261	297	>25000
Ejemplo 47	12	1170	Ejemplo 262	97	106
Ejemplo 48	12	1380	Ejemplo 263	899	4460

ES 2 431 298 T3

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 49	12	1510	Ejemplo 264	140	835
Ejemplo 50	13	1080	Ejemplo 265	49	462
Ejemplo 51	8,2	1487	Ejemplo 266	65	1210
Ejemplo 52	9,6	6357	Ejemplo 267	288	15300
Ejemplo 53	16	5030	Ejemplo 268	477	22900
Ejemplo 54	16	2587	Ejemplo 269	82	3550
Ejemplo 55	18	6680	Ejemplo 270	54	396
Ejemplo 56	18	1750	Ejemplo 271	673	>25000
Ejemplo 57	17	1660	Ejemplo 272	121	299
Ejemplo 58	20	6190	Ejemplo 273	213	432
Ejemplo 59	21	8280	Ejemplo 274	290	1170
Ejemplo 60	22	1481	Ejemplo 275	181	7040
Ejemplo 61	23	2267	Ejemplo 276	44	>25000
Ejemplo 62	24	363	Ejemplo 277	61	2010
Ejemplo 63	24	3950	Ejemplo 278	7,9	>25000
Ejemplo 64	19	68	Ejemplo 279	1,3	62
Ejemplo 65	26	>25000	Ejemplo 280	258	>25000
Ejemplo 66	34	2219	Ejemplo 281	31	>25000
Ejemplo 67	34	>25000	Ejemplo 282	146	>25000
Ejemplo 68	27	2170	Ejemplo 283	884	>25000
Ejemplo 69	58	708	Ejemplo 284	13	264
Ejemplo 70	61	4378	Ejemplo 285	9,0	224
Ejemplo 71	63	5550	Ejemplo 286	32	32
Ejemplo 72	70	1850	Ejemplo 287	516	>25000
Ejemplo 73	63	4615	Ejemplo 288	0,87	33
Ejemplo 74	72	18200	Ejemplo 289	1,6	214
Ejemplo 75	73	7976	Ejemplo 290	32	1440
Ejemplo 76	77	2432	Ejemplo 291	113	>25000
Ejemplo 77	80	2277	Ejemplo 292	71	661

ES 2 431 298 T3

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]
Ejemplo 78	80	5480	Ejemplo 293	59	2370
Ejemplo 79	96	1300	Ejemplo 294	2,9	187
Ejemplo 80	97	7875	Ejemplo 295	1,3	116
Ejemplo 81	100	8734	Ejemplo 296	275	193
Ejemplo 82	118	6587	Ejemplo 297	367	28
Ejemplo 83	123	678	Ejemplo 298	24	4070
Ejemplo 84	133	5500	Ejemplo 299	273	359
Ejemplo 85	146	8300	Ejemplo 300	384	1820
Ejemplo 86	147	6942	Ejemplo 301	98	2700
Ejemplo 87	156	2205	Ejemplo 302	1,3	543
Ejemplo 88	168	9420	Ejemplo 303	45	1340
Ejemplo 89	191	2467	Ejemplo 304	12	1630
Ejemplo 90	194	2260	Ejemplo 305	350	2050
Ejemplo 91	200	2980	Ejemplo 306	23	2760
Ejemplo 92	204	2670	Ejemplo 307	76	2640
Ejemplo 93	216	>25000	Ejemplo 308	59	493
Ejemplo 94	218	1040	Ejemplo 309	367	1340
Ejemplo 95	223	1846	Ejemplo 310	26	466
Ejemplo 96	373	8045	Ejemplo 311	54	1170
Ejemplo 97	391	1430	Ejemplo 312	213	208
Ejemplo 98	477	582	Ejemplo 313	330	>25000
Ejemplo 99	552	5488	Ejemplo 314	103	204
Ejemplo 100	735	6114	Ejemplo 315	9,4	296
Ejemplo 101	812	457	Ejemplo 316	236	122
Ejemplo 102	0,46	>25000	Ejemplo 317	28	44
Ejemplo 103	4,8	6920	Ejemplo 318	13	18
Ejemplo 104	1,5	5250	Ejemplo 319	55	331
Ejemplo 105	2,4	3730	Ejemplo 320	52	472

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]
Ejemplo 106	82	2935	Ejemplo 321	117	15
Ejemplo 107	1,8	2270	Ejemplo 322	0,61	382
Ejemplo 108	4,1	1480	Ejemplo 323	17	4690
Ejemplo 109	0,7	666	Ejemplo 324	5,7	1545
Ejemplo 110	16	307	Ejemplo 325	19	>14120
Ejemplo 111	1,3	71	Ejemplo 326	22	930
Ejemplo 112	8,3	57	Ejemplo 327	40	27
Ejemplo 113	0,35	15	Ejemplo 328	46	60
Ejemplo 114	1,4	532	Ejemplo 329	301	64
Ejemplo 115	2,0	204	Ejemplo 330	24	4420
Ejemplo 116	7,8	891	Ejemplo 331	82	8250
Ejemplo 117	10	359	Ejemplo 332	467	3540
Ejemplo 118	47	140	Ejemplo 333	519	1240
Ejemplo 119	17	404	Ejemplo 334	0,45	230
Ejemplo 120	17	363	Ejemplo 335	0,50	1300
Ejemplo 121	95	454	Ejemplo 336	6,2	1490
Ejemplo 122	79	496	Ejemplo 337	7,3	1210
Ejemplo 123	46	332	Ejemplo 338	168	139
Ejemplo 124	52	1150	Ejemplo 339	19	1480
Ejemplo 125	60	268	Ejemplo 340	30	255
Ejemplo 126	71	613	Ejemplo 341	1740	165
Ejemplo 127	95	2740	Ejemplo 342	>2390	100
Ejemplo 128	120	3440	Ejemplo 343	>2390	885
Ejemplo 129	121	1190	Ejemplo 344	7850	414
Ejemplo 130	166	6370	Ejemplo 345	>25000	734
Ejemplo 131	173	358	Ejemplo 346	1540	508
Ejemplo 132	898	79	Ejemplo 347	1800	417
Ejemplo 133	263	122	Ejemplo 348	3230	219

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]
Ejemplo 134	319	612	Ejemplo 349	4720	200
Ejemplo 135	352	224	Ejemplo 350	5730	444
Ejemplo 136	365	1180	Ejemplo 351	6330	94
Ejemplo 137	556	192	Ejemplo 352	6700	958
Ejemplo 138	570	332	Ejemplo 353	6900	256
Ejemplo 139	731	152	Ejemplo 354	7410	223
Ejemplo 140	748	1310	Ejemplo 355	7500	477
Ejemplo 141	835	1600	Ejemplo 356	7710	948
Ejemplo 142	1330	182	Ejemplo 357	7910	290
Ejemplo 143	2060	94	Ejemplo 358	7980	176
Ejemplo 144	2270	324	Ejemplo 359	8350	359
Ejemplo 145	3650	647	Ejemplo 360	8700	530
Ejemplo 146	4420	337	Ejemplo 361	8870	330
Ejemplo 147	7410	837	Ejemplo 362	9090	306
Ejemplo 148	7600	226	Ejemplo 363	9740	570
Ejemplo 149	8090	691	Ejemplo 364	9970	372
Ejemplo 150	8440	110	Ejemplo 365	9970	350
Ejemplo 151	9120	714	Ejemplo 366	10000	366
Ejemplo 152	9630	150	Ejemplo 367	10600	644
Ejemplo 153	9890	91	Ejemplo 368	11100	255
Ejemplo 154	10000	214	Ejemplo 369	>25000	204
Ejemplo 155	>25000	91	Ejemplo 370	>25000	180
Ejemplo 156	>25000	623	Ejemplo 371	>25000	271
Ejemplo 157	>25000	136	Ejemplo 372	>25000	389
Ejemplo 158	>25000	204	Ejemplo 373	>25000	478
Ejemplo 159	13	2370	Ejemplo 374	2620	237
Ejemplo 160	37	>25000	Ejemplo 375	9050	443
Ejemplo 161	47	7920	Ejemplo 376	10300	334
Ejemplo 162	61	1730	Ejemplo 377	>25000	417
Ejemplo 163	72	5680	Ejemplo 378	8610	74

ES 2 431 298 T3

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE ₅₀ [nM]	FPRL2 CE ₅₀ [nM]v
Ejemplo 164	80	6820	Ejemplo 379	8810	6,6
Ejemplo 165	87	2600	Ejemplo 380	>25000	103
Ejemplo 166	88	4710	Ejemplo 381	3900	30
Ejemplo 167	103	3690	Ejemplo 382	6360	52
Ejemplo 168	71	862	Ejemplo 383	7680	29
Ejemplo 169	112	1790	Ejemplo 384	10300	72
Ejemplo 170	114	>25000	Ejemplo 385	>25000	27
Ejemplo 171	118	3220	Ejemplo 386	2910	254
Ejemplo 172	125	4610	Ejemplo 387	8270	26
Ejemplo 173	131	1820	Ejemplo 388	>25000	623
Ejemplo 174	136	4810	Ejemplo 389	>25000	554
Ejemplo 175	155	7210	Ejemplo 390	>25000	576
Ejemplo 176	158	2230	Ejemplo 391	9710	3,8
Ejemplo 177	160	446	Ejemplo 392	10400	20
Ejemplo 178	115	4070	Ejemplo 393	1190	16
Ejemplo 179	200	1380	Ejemplo 394	1550	166
Ejemplo 180	252	888	Ejemplo 395	3800	13
Ejemplo 181	265	2050	Ejemplo 396	1040	872
Ejemplo 182	298	2020	Ejemplo 397	2,1	149
Ejemplo 183	303	8900	Ejemplo 398	1,8	7510
Ejemplo 184	315	>14505	Ejemplo 399	5,0	4770
Ejemplo 185	336	709	Ejemplo 400	1,4	7650
Ejemplo 186	463	8960	Ejemplo 401	4,4	516
Ejemplo 187	505	4270	Ejemplo 402	349	66
Ejemplo 188	529	1920	Ejemplo 403	158	21400
Ejemplo 189	697	3240	Ejemplo 404	96	10000
Ejemplo 190	963	1705	Ejemplo 405	80	7840
Ejemplo 191	140	826	Ejemplo 406	333	15200
Ejemplo 192	23	139	Ejemplo 407	11	9230
Ejemplo 193	463	355	Ejemplo 408	69	16300

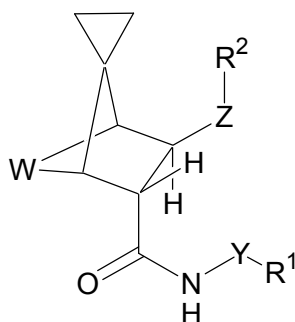
ES 2 431 298 T3

(continuación)

Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]	Compuesto	Receptor de ALX CE₅₀ [nM]	FPRL2 CE₅₀ [nM]
Ejemplo 194	223	436	Ejemplo 409	129	9190
Ejemplo 195	28	647	Ejemplo 410	855	18200
Ejemplo 196	21	1080	Ejemplo 411	61	6520
Ejemplo 197	5,4	105	Ejemplo 412	8,9	1020
Ejemplo 198	92	462	Ejemplo 413	13	2110
Ejemplo 199	77	7,4	Ejemplo 414	14	773
Ejemplo 200	42	236	Ejemplo 415	9,1	354
Ejemplo 201	93	1440	Ejemplo 416	8,3	479
Ejemplo 202	33	75	Ejemplo 417	2,1	262
Ejemplo 203	24	200	Ejemplo 418	0,45	339
Ejemplo 204	3,4	2080	Ejemplo 419	57	2290
Ejemplo 205	7,3	4780	Ejemplo 420	0,13	1150
Ejemplo 206	31	2980	Ejemplo 421	13	1700
Ejemplo 207	6,5	7430	Ejemplo 422	11	99
Ejemplo 208	2,3	15			
Ejemplo 209	0,07	58			
Ejemplo 210	0,40	200			
Ejemplo 211	0,53	423			
Ejemplo 212	0,89	12			
Ejemplo 213	4,1	16			
Ejemplo 214	6,1	338			
Ejemplo 215	0,72	95			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 en la que

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C₁-C₄) y **R**¹ representa

- un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, fluoroalquilo(C₁-C₂), fluoroalcoxi(C₁-C₂), nitro, ciano y fenilo, en donde el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno; o
- benzo[d][1,3]dioxolilo; o
- ariloxilo; o
- un grupo ciclohexilo o un grupo ciclohexenil-, grupos que de manera independiente están no sustituidos o mono-sustituidos con alquilo(C₁-C₄); o
- alquil(C₁-C₂)-carbonilo; o
- alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

o **Y** representa junto con **R**¹ un grupo alquilo(C₄-C₆) o un grupo amino-alquilo(C₄-C₆);

Z representa -C(O)NR³-* o -CH₂NR⁴C(O)-*,

20 en donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R²;

R² representa

- cicloalquilo(C₃-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo, hidroxi-metilo, R⁵R⁶N-CH₂-, heterocicliometilo o -CONH₂; o
- alquilo(C₁-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -COOH, -C(O)NR⁷R⁸ o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o
- alquilo(C₁-C₆), que está mono-sustituido
 - ◇ con cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquilo que está no sustituido o mono-sustituido con -NR⁵R⁶ o hidroxilo;
 - ◇ con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, y/o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂); o
 - ◇ con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NHR⁹, -SO₂NH₂ y fenilo; o

- fluoroalquilo(C₃-C₅), que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o
- 5 • heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₆), bencilo o *tert*-butoxicarbonilo o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo; o
- un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fenilo; o
- 10 • un grupo seleccionado de entre 1-carbamoil-2-fenil-etilo, 1-metoximetil-2-fenil-etilo, 2-morfolin-2-fenil-etilo, 2-fenil-vinilo, 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o 2-metoxi-etilo; o

R² y **R³** forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que está sustituido con amino-alquilo(C₁-C₄);

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

- 15 **R⁵** representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) o *tert*-butoxicarbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

R⁷ y **R⁸** representan de manera independiente uno de otro hidrógeno o metilo; o

R⁷ y **R⁸** forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo de pirrolidina o piperidina; y

R⁹ representa hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo;

- 20 o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

W representa -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace;

- 25 **R¹** representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono-, di, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-carbonilo, y fluoroalquilo(C₁-C₂);

Z representa -C(O)NR³-,*

en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R²;

R² representa

- 30 • cicloalquilo(C₃-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo; o
- alquilo(C₁-C₆), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C₁-C₄), hidroxilo, ciano, -NR⁵R⁶, -C(O)NH₂ o alcoxilo(C₁-C₄) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de entre hidroxilo y heterociclilo; o
- alquilo(C₁-C₅), que está mono-sustituido
- 35 ◇ con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo, o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo; o
- ◇ con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂; o
- 40 • fluoroalquilo(C₃-C₅), que está mono-sustituido con heterociclilo; o
- heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) o 2-metoxi-etilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_3) o *tert*-butoxicarbonilo; y

R^6 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_3);

o una sal de tal compuesto.

5 **3.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

Y representa un enlace;

o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

10 R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos o mono-sustituidos, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo constituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_2)-carbonilo y fluoroalquilo(C_1-C_2);

o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Z representa $-C(O)NR^{3-*}$, en donde el asterisco indica el enlace que está unido a R^2 ;

15 o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^2 representa

cicloalquilo(C_3-C_6), que está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo o pirrolidin-1-il-metilo; o

20 alquilo(C_1-C_6), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C_1-C_4), hidroxilo, ciano, $-NR^5R^6$, $-C(O)NH_2$ o alcoxilo(C_1-C_4) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo; o

alquilo(C_1-C_5), que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo, o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo; o

25 alquilo(C_1-C_5), que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C_1-C_4) y $-CH_2NH_2$; o

fluoroalquilo(C_3-C_5), que está mono-sustituido con heterociclilo; o

heterociclilo, que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de carbono con pirrolidin-1-il-metilo;

30 o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^2 representa alquilo(C_1-C_6), que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, trifluorometilo, alquiltio(C_1-C_4), hidroxilo, ciano, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^7R^8$ o alcoxilo(C_1-C_4) opcionalmente mono-sustituido, en donde el sustituyente es seleccionado de entre hidroxilo y heterociclilo;

35 o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^2 representa alquilo(C_1-C_5), que está mono-sustituido con heterociclilo, heterociclilo que está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con metilo o etilo, o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre flúor, metilo y metoxi-metilo;

40 o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^2 representa alquilo(C_1-C_4), que está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, grupos que de manera

independiente están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en donde los sustituyentes son seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂;

o una sal de tal compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-iso-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-*N,N*-dimetil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-((3-aminometil-fenil)-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-piperidinil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-(*N,N*-dietil-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-pirrolidinil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2,2-trifluoro-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(*N*-metil-amino)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-tetrahidrofuranil-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-etilsulfanil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-(*N,N*-dietil-amino)-pent-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(piperidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-*terc*-butoxicarbonil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-hidroxi-prop-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-imidazolidin-2-on-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-hidroxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶,N⁶-bis-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciano-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-pirazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(4-aminometil-fenil)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-etil-N⁶-(2-dietilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-imidazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-([1,4]-dioxan-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-hidroxi-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(metil-*terc*-butoxicarbonil-amino)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-pirrolidin-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-1*H*-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(furan-3-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-dimetil-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dimetil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-1*H*-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-amino)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metil-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2*S*)-1-hidroxi-4-metil-pent-2-il]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(metoxi-carbonil)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶,N⁶-bis-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-1-carbamoil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-dietil-amino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-*terc*-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-(3-metil-butil)-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-piridin-2-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2,2-dimetil-3-*N*-*terc*-butoxicarbonil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(hexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-fenil-2-morfolino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dietil-amino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-morfolino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(1-piperidin-1-il-propan-1-on-2-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-bencil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-metil-N⁶-hexil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3,3-dimetil-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N*-metil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-morfolino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-{[(3-*N-terc*-butoxicarbonil-aminometil)-fenil]-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-propil-N⁶-(ciclopropilmetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclohexil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-1-carbamoil-2-fenil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2*S*)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(4-*N-terc*-butoxicarbonil-aminometil-fenil)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(*N-terc*-butoxicarbonil-azetidín-3-il)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(*N-terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(1*S*)-2-metoxi-1-bencil-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-carbamoil-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-metoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-[(2-imidazolidín-2-on-1-il)-etil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(ciclopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-hidroxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(5-(dimetil-amino)-pentil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromopiridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-pentil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-[4-metil-fenil]-metil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(2-metoxicarbonil-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(ciclohexilometil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-metil-ciclohex-1-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-oxo-hexil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-nitro-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(5-cloro-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-ciano-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(1-(4-bromofenil)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-trifluorometoxifenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-fenoxi-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(3-metil-butil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-butil-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-metil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(2-metil-benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-fenil-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-oxo-pentil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(1*H*-imidazol-1-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(2-pirimidin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-metil-benzo[*d*]isotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(1*H*-indol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-etil-butil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(2-metil-benzotiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(benzo[2,1,3]oxadiazol-4-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-*terc*-butil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(2-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(3-(2-metil-1*H*-indol-1-il)-propil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(1*H*-indol-1-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(2-(2-metoxi-fenil)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[[5-fenil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butirilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2-cloro-fenil)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-metoxi-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(*N,N*-dimetil-aminocarbonil)-propionil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilcarbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-metoxicarbonil-butanoil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-(pentanoilamino-metil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-aminocarbonil-propionil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(isobutirilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-etil-piperidin-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-piridin-3-il-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(3-metoxi-propionil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-cloro-3-fluoro-fenil-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(4-pirrolidin-1-il-butanoilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(ciclopentil-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-(*N,N*-dimetil-amino)-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(2-(2-cloro-fenil)-acetil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-*N*-metil-amino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(2-ciclopropil-acetilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-1*H*-indol-3-il-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(butanoilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-(4-fluoro-fenil)-propionilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[(3-fenil-acriloilamino)-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-[[5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5-carboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-acetil-fenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-acetil-tiofen-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-acetil-furan-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-trifluorometil-fenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-5-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-etil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(4-yodofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-(iso-butyl)-isoxazol-3-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromo-tiofen-4-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida; y
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-4-bromofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- o una sal de tal compuesto.
- 11.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:
- 40 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-dimetilamino-3-oxopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-amino-4-oxobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidino-3-oxopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(2-amino-2-oxoetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R**)-N⁶-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-piperidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(azetidino-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-morfolino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-metil-piperazin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-4-oxobutil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoksi)etil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-((3*R*,6*S*)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-(4-acetil-piperazin-1-il)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*cis*-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-((3*R*)-fluoropirrolidino)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-((3*S*)-fluoropirrolidino)butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(5-pirrolidino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*trans*-4-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-metilamino-3-oxopropil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(2-acetil-tiazol-5-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(2,6-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(2,3-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R*^{*})-N⁵-(3-fluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(3,5-difluoro-4-metoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R*^{*})-N⁵-(4-cloro-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-fluoro-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-trifluorometoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

45 (5*R*^{*})-N⁵-(4-isopropoksi-fenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R**)-N⁵-(2-acetil-oxazol-4-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-pirrolidin-1-il-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-acetil-oxazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(isobutil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R**)-N⁵-(2-metoxi-pirid-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(2-bromo-pirazin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R**)-N⁵-(2-metil-piridin-5-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R**)-N⁵-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

45 (5*R*)-N⁵-(2-bromo-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-fluoro-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-etoxi-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-pirrolidino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R*)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-fluoroetil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-dietilamino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-((2-imidazolidin-2-on)-1-il-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(2-metoxi-etil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-dimetilamino-propil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-bromopirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromopirid-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R*)-N⁵-(2-cloropirid-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-bromotiazol-5-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

45 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R*)-N⁶-(3-hidroxi-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-metoxifenil)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromo-piridin-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-metilfenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-clorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5*R*)-N⁵-(2-cloro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-amino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5*R*^{*})-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-amino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(3-(aminometil)fenil-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-(aminometil)fenil-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*^{*})-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R*^{*})-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R*)-N⁵-(2-bromo-tiazol-5-il-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-metil-piridin-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-amino-3-oxopropil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,6-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶,N⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,3-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R*)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(4-bromo-2,5-difluorofenil-metil)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(isobutil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-*terc*-butoxicarbonil-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-*terc*-butoxicarbonil-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(5-amino-pentil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(4-amino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶,N⁶-(3-(aminometil)pentan-1,5-diil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R*)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-4-il-metil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R*)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6*R*)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

- dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-Aminobutil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(5-Aminopentil)-(6*R**)-N⁶-(4-bromofenil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(2-(ciclohexen-1-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(piridin-2-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-(4-acetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(2,4,6-trifluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,4-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-[(2-acetil-tiazol-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(3-cloro-2-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-[(5-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-acetilfenil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(3-bromo-4-fluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,3,5-trifluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3,5-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(3-acetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-difluorometoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

- (5*R**)-N⁵-(4-acetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 5 (5*R**)-N⁵-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 10 (5*R**)-N⁵-[(2,6-dicloropiridin-4-il)metil]-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,5-dimetilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 15 (5*R**)-N⁵-(2-metoxi-5-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-3,6-difluorofenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 20 (5*R**)-N⁵-(2-isopropoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(3-cloro-4-metoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 25 (5*R**)-N⁵-(3,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2,4-dimetoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 30 (5*R**)-N⁵-(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-metoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-bromofenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 35 (5*R**)-N⁵-(2-(3,4-dimetilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(4-metilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 40 (5*R**)-N⁵-(2-(4-fluorofenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- 45 (5*R**)-N⁵-(2-(2,4-dimetilfenil)etil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;
- (5*R**)-N⁵-(4-etoxifenil-metil)-(6*R**)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-

dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-dimetilamino-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-(piridin-2-il)etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(2-(4-aminosulfonil-fenil)-etil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(2-(2,4-diclorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5R)-N⁵-(2-(4-clorofenil)etil)-(6R)-N⁶-(N-isopentil-piperidin-4-il)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromo-tiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

15 (5R)-N⁵-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R*)-N⁵-[(4-acetil-tiazol-2-il)metil]-(6R*)-N⁶-(2-metilamino-etil)-(4S*,7R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

20 (5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(pirrolidin-1-il)pentil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

25 (5R)-N⁵-(4-bromofenil)-(6R)-N⁶-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)-(4S,7R)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(2-bromo-3-fluoro-piridin-5-il)-(6R)-N⁶-(4-pirrolidino-butil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-hidroxietil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

30 (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(3-hidroxipropil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-hidroxibutil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-metil-3-hidroxi-prop-2-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-(2-hidroxietoksi)etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

35 (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(4-hidroxi-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-[(1-hidroxi-ciclohexil)metil]-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(trans-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

40 (5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(cis-4-(hidroximetil)-ciclohexil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(pirrolidin-3-il)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5R)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6R)-N⁶-(2-(N-metilamino)-etil)-(4S,7R)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(3-(*N*-metilamino)-propil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(piperidin-3-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-[(pirrolidin-2-il)-metil]-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

5 (5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-[(piperidin-2-il)-metil]-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-[(piperidin-3-il)-metil]-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(5-bromotiazol-2-il)-(6*R*)-N⁶-(azetidín-3-il)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

(5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*cis*-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

10 (5*R*)-N⁵-(4-bromofenil)-(6*R*)-N⁶-(*trans*-4-(aminometil)-ciclohexil)-(4*S*,7*R*)-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida; y

(5*R*^{*})-N⁵-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-(6*R*^{*})-N⁶-(4-pirrolidin-1-il-butil)-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etenilen-espiro[2.4]heptan]-5,6-dicarboxamida;

o una sal de tal compuesto.

15 **12.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

20 **14.** Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide; y para la modulación de respuestas inmunitarias.

25 **15.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide; y para la modulación de respuestas inmunitarias.

30