

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 994**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01)	C07D 209/54	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 213/50	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010 E 10827383 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2493304**

54 Título: **Derivados de espirolactama y usos de los mismos**

30 Prioridad:

28.10.2009 US 255837 P

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

09.06.2014

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby-Copenhagen, DK**

72 Inventor/es:

**ZHOU, HAO;
LI, GUIYING;
DOLLER, DARIO y
MA, GIL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 465 994 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 espirolactama y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona derivados de espirolactama, así como composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento usando los mismos.

Antecedentes de la invención

La invención se refiere a derivados de espirolactama, que actúan como moduladores alostéricos del receptor metabotrópico de glutamato 5 (receptor mGlu5 o mGluR5), así como a composiciones farmacéuticas y a métodos de tratamiento utilizando estos compuestos.

10 El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central de mamíferos. Un medio de modulación de la neurotransmisión del glutamato es a través de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR); siendo otro medio a través de receptores ionotrópicos. Hasta ahora, se han clonado ocho mGluR y en base a la homología de secuencias, ruta de transducción de señal preferida y farmacología, se han clasificado en tres grupos. El Grupo I de los mGluR incluye mGluR1 y mGluR5, mientras que el Grupo II comprende mGluR2 y mGluR3 y el Grupo III comprende los receptores mGlu4, 6, 7 y 8.

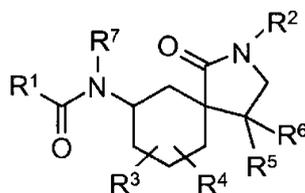
Los receptores mGlu tienen un papel esencial en las funciones cerebrales normales, así como en trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuromusculares. Los receptores mGlu5 se localizan principalmente a nivel postsináptico y se expresan altamente en las regiones cerebrales límbicas. Los receptores mGlu5 también se expresan en el tálamo, médula espinal y sistema nervioso vago, así como a nivel periférico en la piel en terminaciones nerviosas y fibras C.

20 Se ha demostrado que los ligandos de los receptores mGlu5 son prometedores para trastornos del sistema nervioso periférico y central. Véase, por ejemplo, G. Jaeschke et al., "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2008**, 18, 2: 123-142. Incluso algunos sugieren que los análogos del glutamato que dirigen el sitio de unión ortostérico pueden estar limitados por una penetración baja en el cerebro y selectividad insuficiente con respecto a los diferentes subtipos de mGluR. Los agonistas sintéticos pueden conducir a estimulación continua del receptor ya que a menudo se diseñan para ser metabólicamente estables. Esta estimulación continua no es necesariamente deseable, debido a posibles cuestiones de desensibilización del receptor. Además, con respecto a la ocupación del receptor, los antagonistas sintéticos pueden conducir a un bloqueo prolongado de la función del receptor, lo cual puede no ser compatible con la cinética de la patología de un trastorno del sistema nervioso central.

30 Sin embargo, a través de la modulación alostérica es factible una acción de "puesta a punto" más selectiva y controlada del receptor mGlu5. Véase, por ejemplo, P. Bach et al., "Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2007**, 17, 4: 371-381. Modulación alostérica se refiere a la unión mediante un ligando modulador con un sitio en un receptor que es diferente del sustrato primario ortostérico o sitio de unión al ligando. Este proceso de unión al ligando produce cambios conformacionales, que pueden influir profundamente en la función de la proteína (por ejemplo, receptores acoplados a la proteína G, tales como los mGluR, incluyendo mGluR5). Nuevos ligandos mGluR5 que modulan alostéricamente el receptor mGlu5 pueden mejorar la ventana terapéutica de agentes tradicionales del sistema nervioso central y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La presente invención se dirige a estas, y a otras, importantes finalidades.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

40

en donde:

45 cada uno de R¹ y R² es independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo, que está opcionalmente mono, di o tri sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NHR³⁰, -C(O)N(R³⁰)R³¹, -NHC(O)R³⁰, -N(R³⁰)C(O)R³¹, -NHR³⁰, N(R³⁰)R³¹ o -OR³⁰, en donde:

cada uno de R³⁰ y R³¹ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con acilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilheterociclilo C₁-C₃, alquilcarbamato C₁-C₃, -C(O)NH(alquilo C₁-C₃), C(O)N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHC(O)-alquilo C₁-C₃, -N(alquil C₁-C₃)-C(O)-alquilo C₁-C₃, OH o -O-alquilo C₁-C₆; y

5 cada sustituyente arilo, heteroarilo, heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo o amino;

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, halógeno o hidroxilo;

R⁷ es H; o

10 R¹ y R⁷ tomados junto con el -C(O)N- al que están unidos forman un heterocicloalquilo o heteroarilo mono o bicíclico de 4 a 12 miembros, que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método administrar, a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas realizaciones del método, se trata un síntoma de la enfermedad o trastorno.

Figuras

Figura 1: Efecto de un compuesto de fórmula (I) en un modelo de ratón de enfermedades y trastornos afectivos de acuerdo con una realización de la invención.

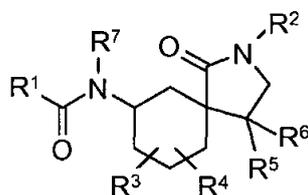
25 Figura 2: Efecto de un compuesto de fórmula (I) en un modelo de rata de enfermedades y trastornos afectivos de acuerdo con una realización de la invención.

Figura 3: Efecto de un compuesto de fórmula (I) en un modelo de rata de enfermedades y trastornos afectivos de acuerdo con una realización de la invención.

Figura 4: Efecto de un compuesto de fórmula (I) en un modelo de rata de enfermedades y trastornos afectivos de acuerdo con una realización de la invención.

30 Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de espirolactama. Los derivados de espirolactama son compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

35 cada uno de R¹ y R² es independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo, que está opcionalmente mono, di o tri sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NHR³⁰, -C(O)N(R³⁰)R³¹, -NHC(O)R³⁰, -N(R³⁰)C(O)R³¹, -NHR³⁰, N(R³⁰)R³¹ o -OR³⁰; en donde:

40 cada uno de R³⁰ y R³¹ son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con acilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquil C₁-C₃)₂, alquilheterociclilo C₁-C₃, alquilcarbamato C₁-C₃, -C(O)NH(alquilo C₁-C₃), C(O)N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHC(O)-alquilo C₁-C₃, -N(alquil

C₁-C₃)-C(O)-alquilo C₁-C₃, OH o -O-alquilo C₁-C₆; y

cada sustituyente arilo, heteroarilo, heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo o amino;

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, halógeno o hidroxilo;

5 R⁷ es H; o

R¹ y R⁷ tomados junto con el -C(O)N- al que están unidos forman un heterocicloalquilo o heteroarilo mono o bicíclico de 4 a 12 miembros, que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 El término "alquilo, empleado solo o como parte de un grupo, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomos de carbono. Cuando el término "alquilo aparece en el presente documento sin ningún intervalo de átomo de carbono, se refiere a un intervalo de C₁-C₈. Cuando el término "alquilo" aparece en el presente documento con un intervalo de carbonos, se refiere a un alquilo de cualquier número dentro del intervalo de carbonos identificado, tal como un alquilo C₁-C₃ se refiere a un metilo, etilo o propilo. Los ejemplos de restos hidrocarburo alquilo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos químicos, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares. Alquilo también se refiere a restos alquilo en donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida y similares, incluyendo, sin limitación, -Oalquil C₁-C₄-OH, -Oalquil C₁-C₄-OCH₃, -Oalquil C₁-C₄-NHCH₃, -Oalquil C₁-C₄-N(CH₃)₂, -Oalquil C₁-C₄-CONHCH₃, -Oalquilo C₁-C₄-CON(CH₃)₂, -Oalquil C₁-C₄-NHCOCH₃ y -Oalquil C₁-C₄-N(CH₃)COCH₃.

15 El término "alcoxi", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como -O-alquilo, donde "alquilo" es como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero sin limitación, grupos químicos, tales como metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y homólogos, isómeros y similares. Alcoxi también se refiere a restos -O-alquilo donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida y similares, incluyendo, sin limitación, -Oalquil -OH, -Oalquil C₁-C₄-OCH₃, -Oalquil C₁-C₄-NHCH₃, -Oalquilo C₁-C₄-N(CH₃)₂, -Oalquil C₁-C₄-CONHCH₃, -Oalquil C₁-C₄-CON(CH₃)₂, -Oalquil C₁-C₄-NHCOCH₃ y -Oalquil C₁-C₄-N(CH₃)COCH₃.

20 El término "hidroxialquilo, empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como -alquil-OH, donde "alquilo" es como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen metil-OH, etil-OH, *n*-propil-OH y similares.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo, empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, con un grupo alquilo ciclado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, donde "alquilo" es como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "cetocicloalquilo, empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como un cicloalquilo que tiene un radical a ceto unido al mismo, donde "cicloalquilo" es como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen ciclopentanona o ciclohexanona.

35 Los términos "halo o "halógeno, empleados solo o junto con otros términos, se definen en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "arilo", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o anillos múltiples (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, policíclico) condensados juntos o enlazados covalentemente. Cualquier posición de anillo adecuada del resto arilo puede estar acoplada unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos, tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento.

45 El término "heteroarilo", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como un anillo hidrocarburo aromático, monocíclico o policíclico (condensados juntos o unidos covalentemente) que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo comprende hasta 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolinilo, 2-quinazolinilo, 3-fenil-2-quinolinilo y similares. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento.

El término "heterociclilo", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como un grupo univalente formado por la retirada de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de anillo de un heterociclo.

5 El término "acilo", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como grupos de fórmula $-C(O)$ -alquilo, donde alquilo es como se ha definido previamente en el presente documento; es decir, un alquilcarbonilo, tal como formilo, acetilo y similares.

10 El término "aminoalquilo", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como alquil-amino, donde el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente en el presente documento y el término "amino" es NH_2 , $-NH-$ o $-N<$. Los ejemplos no limitantes incluyen CH_3NH- , CH_3CH_2NH- , (alquilo C_1-C_3) $NH-$, (alquil C_1-C_3) $_2N-$ y similares.

El término "alquilamino", empleado solo o junto con otros términos, se define en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como amino-alquilo, donde el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente en el presente documento y el término "amino" es NH_2 , $-NH-$ o $-N<$. Los ejemplos no limitantes incluyen $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ (alquilo C_1-C_3), $-N$ (alquilo C_1-C_3) $_2$ y similares.

15 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos arilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo y R^2 es arilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son arilo.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son alquilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cetocicloalquilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son heterociclilo.

20 En algunas realizaciones, al menos un arilo es fenilo. En algunas realizaciones, al menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo o benzofuranilo. En algunas realizaciones, ambos arilos son fenilo. En algunas realizaciones, ambos heteroarilos se seleccionan entre un grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, indazolimidazolilo, tiofenilo, furanilo y benzofuranilo. En algunas realizaciones, al menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 25 pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridnilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo o tiofenilo.

30 En algunas realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, R^2 es arilo o heteroarilo y R^1 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cicloalquilo. En algunas realizaciones, al menos un cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está adicionalmente sustituido a parte de la tri-sustitución definida anteriormente, es decir, el cicloalquilo está sustituido más de tres veces como se ha descrito previamente; por ejemplo, el cicloalquilo está tetra-sustituido con flúor.

35 En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo y el piridinilo está mono, di o tri sustituido como se ha definido previamente. En algunas de tales realizaciones, las mono, di o tri sustituciones son independientemente arilo, heteroarilo y heterociclilo. En algunas de tales realizaciones, el arilo, heteroarilo y heterociclilo sustituido está adicionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, con halógeno o alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, al menos un arilo o heteroarilo está sustituido como se ha descrito previamente.

40 En algunas realizaciones, los mono, di o tri sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, flúor, $-C(O)NHCH_3$, fenilo, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo. En algunas realizaciones, los 1, 2 o 3 sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilaminoetoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, flúor, fenilo, furanilo y tiofenilo.

45 En algunas realizaciones, el sustituyente fenilo, furanilo o tiofenilo de al menos un arilo o heteroarilo está sustituido con al menos un alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halógeno, ciano o trifluoroalquilo. En algunas de tales realizaciones, el fenilo está sustituido con flúor.

50 En algunas realizaciones, cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre un grupo que consiste en los grupos arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo y heterociclilo de los compuestos de la Tabla 1 y 2, más adelante.

En algunas realizaciones, cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} , halógeno, o hidroxilo. En algunas realizaciones, cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es independientemente metilo o flúor.

En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^7 junto con R^1 se toman junto con el $-C(O)N<$ al que están unidos y forman un heterocicloalquilo o heteroarilo, mono o bicíclico de 4 a 12 miembros, que contiene

opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto que se desvela en la Sección Experimental más adelante. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1 o 2, más adelante.

5 Otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición de la presente invención puede adaptarse a cualquier modo de administración, tal como vía oral (incluyendo vía sublingual), mediante implantes, vía parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intraperitoneal, intraarticular y subcutánea), vía rectal, intranasal, tópica, ocular (mediantes gotas oculares), vaginal y transdérmica.

10 Un compuesto de la presente invención puede usarse como una base libre o en forma de una sal obtenida a partir de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. La sal incluye, sin limitación, las siguientes: sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido pamoico y ácido para-toluenosulfónico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio, o con bases orgánicas, incluyendo sales de amonio cuaternario. Otros ejemplos no limitantes de sales de adición de ácidos, inorgánicas y orgánicas, farmacéuticamente aceptables incluyen las enumeradas en [S.M. Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1: 2, y G.S. Paulekuhn, *et al.*, J. Med. Chem. **2007**, 50, 26: 6665-6672].

20 Un compuesto de la presente invención también puede usarse en forma de un éster, carbamato y otra forma profarmacológica convencional, que generalmente será un derivado funcional del compuesto que se transforma fácilmente al resto activo *in vivo*.

25 Cuando un compuesto de la presente invención se emplea como se ha descrito anteriormente, este puede combinarse con uno o más excipientes o vehículos, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares, farmacéuticamente aceptables. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, formulaciones de liberación temporizada y liberación sostenida), píldoras, pastillas para chupar, aerosoles, polvos dispersables, gránulos, soluciones, suspensiones (que contienen, por ejemplo, un agente de suspensión por ejemplo, de aproximadamente 0,05 o aproximadamente 5 % de agente de suspensión), jarabes (que contienen, por ejemplo, azúcar o un sustituto de azúcar tal como aspartamo, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % de azúcar o sustituto de azúcar), elixires y similares, o por vía parenteral en forma de soluciones, suspensiones, o emulsiones inyectables estériles que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 % de agente de suspensión en un medio isotónico. Dichas preparaciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90 % del ingrediente activo en combinación con el vehículo, más habitualmente de aproximadamente 5 % y aproximadamente 60 % por peso. La dosificación eficaz de un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención y un profármaco o metabolito del mismo) puede variar dependiendo del compuesto, sal, profármaco o metabolito particular utilizado, del modo de administración, la edad, peso, sexo y afección médica del paciente, y de la gravedad de la enfermedad, trastorno, afección y/o sistema que vaya a tratarse. La selección de la forma de administración y dosificación apropiada de un individuo mamífero será obvia para los expertos en la materia. Dichas determinaciones son rutinarias para un médico, veterinario o especialista clínico con experiencia habitual en la materia (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, Anthony Fauci et al (eds.) 14^a ed. Nueva York: McGraw Hill (1998)). Además, el régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, diversas dosis divididas pueden administrarse diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según indiquen las necesidades de la situación terapéutica.

45 Pueden emplearse vehículos sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, vehículos líquidos, por ejemplo, agua estéril, polietilenglicoles, glicerol, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles, tales como, aceite de maíz, cacahuete y sésamo, según sea apropiado para la naturaleza del ingrediente activo y la forma de administración particular deseada. Ventajosamente pueden incluirse adyuvantes habitualmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes incluyen agentes saporíferos, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, tales como vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

55 Un compuesto activo también puede administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Pueden prepararse soluciones o suspensiones del compuesto activo como un compuesto, neutro, sin base o sal farmacológicamente aceptable en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Estas preparaciones pueden contener un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos en condiciones de conservación y uso habituales.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión utilizan soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones

estéres para inyección o infusión. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto que pueda inyectarse y exista como infusión. Debe ser estable en condiciones de fabricación y conservación y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol y poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceite vegetal.

Adicionalmente, los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal o transdérmica utilizando vehículos adecuados para administración intranasal o transdérmica conocidos por los expertos habituales en la materia. La administración transdérmica incluye todas las administraciones a través de la superficie del organismo y los recubrimientos internos de entradas corporales incluyendo tejidos epiteliales y mucosos, utilizando sistemas transportadores tales como lociones, cremas, espumas, pastas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales). Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas pastas que comprendan polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contengan el ingrediente activo. Pueden usarse diversos dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo a la corriente sanguínea, tales como una membrana semipermeable que cubra una reserva que contenga el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz que contenga el ingrediente activo. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos. Cuando se utiliza un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será continuada en lugar de ser de una sola dosis diaria o dividida.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de un sistema de administración de liposomas en el que la bicapa lipídica liposomal se forma a partir de diversos fosfolípidos. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse utilizando un vehículo, tal como anticuerpos monoclonales a los que se acopla el compuesto. Otros vehículos con los que también puede acoplarse un compuesto de la presente invención son un polímero soluble o un polímero biodegradable útiles para efectuar la liberación controlada de un ingrediente activo.

Un especialista en la materia entiende que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y por tanto pueden generar enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros que incluyen diastereómeros individuales y estereoisómeros enantioméricamente puros, resueltos, así como racematos, y otras variaciones de estereoisómeros y mezclas y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, que posean la actividad indicada. Pueden obtenerse isómeros ópticos en forma pura por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, separaciones cromatográficas quirales, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética y síntesis asimétrica. También se entiende que la presente invención incluye todos los posibles regioisómeros, endo-exo isómeros y mezclas de los mismos que posean la actividad indicada. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma pura por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, y cromatografía líquida de alto rendimiento. Los especialistas en la técnica entienden que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser quirales debido a rotación impedida y generar atropisómeros, que pueden resolverse y obtenerse en forma pura mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Los especialistas en la materia también entienden que algunos de los compuestos de la presente invención incluyen isómeros estructurales, incluyendo tautómeros.

En la presente invención también se incluyen polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención, así como análogos de los mismos marcados isotópicamente (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N y similares).

Otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos para su uso en un método. Debe entenderse que la invención incluye todo el uso simultáneo, secuencial o individual de cualquier combinación de los compuestos de la invención con cualquier composición farmacéutica útil en los métodos y usos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sal del mismo. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, descrito en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, cuando la frase "cantidad eficaz" se aplica a un compuesto de la invención, pretende indicar una cantidad suficiente para producir un efecto biológico deseado. Cuando la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se aplica a un compuesto de la invención pretende indicar una cantidad del compuesto que sea suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, invertir, desacelerar o retrasar el avance de un trastorno o patología, o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En algunas realizaciones, el método o uso de la presente invención proporciona la administración de combinaciones de compuestos. En dichos casos, la "cantidad eficaz" es la cantidad de la combinación suficiente para producir el efecto biológico deseado.

En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad eficaz de una combinación de dos o más de los compuestos, o sales de los mismos, descritos en el presente documento. Se pretende específicamente que las frases "combinación de dos o más de los compuestos, o sales de los mismos, descritos en el presente documento", o "al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento", o expresiones similares que describan compuestos específicos, incluyen la administración de dichos compuestos en cualquier proporción y combinación de formas salinas, neutras o base libre; es decir, incluye la administración de cada uno de dichos compuestos en forma de base, cada uno en forma neutra, o cada uno en forma

salina, o uno o más en forma de base y uno o más en forma neutra, o uno o más en forma de base y uno o más en forma salina, o uno o más en forma neutra y uno o más en forma salina, en cualquier proporción de los compuestos neutros y/o básicos y/o salinos.

5 El término “tratamiento” o “tratar”, como se usa en el presente documento, significa mejorar o invertir el avance de una enfermedad o trastorno, o mejorar o invertir uno o más síntomas o efectos secundarios de dicha enfermedad o trastorno. Por ejemplo, “tratamiento” o “tratar” puede referirse a retrasar, interrumpir, controlar, disminuir, detener o regular el avance o continuación de una enfermedad o trastorno. Como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar”, también significa inhibir o bloquear, como cuando se retrasa, detiene, limita, impide u obstruye, el avance de un sistema, afección o estado de una enfermedad o trastorno. Para los fines de la presente invención, “tratamiento” o “tratar” también significa una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados, en el que los “resultados clínicos beneficiosos o deseados” incluyen, sin limitación, el alivio de un síntoma, la disminución (o reducción) del grado de un trastorno o enfermedad, establecer (es decir, no empeorar) un trastorno o patología, disminuir o retrasar un trastorno o patología, mejorar o paliar un trastorno o patología, y la remisión de una enfermedad o trastorno, parcial o total, detectable o no detectable.

15 El término “prevención” o “prevenir”, como se usa en el presente documento, significan impedir que se produzca o que exista. El término “administrar”, como se usa en el presente documento, se refiere a administrar directamente un compuesto de la presente invención o administrar un profármaco, derivado o análogo del mismo, que formará una cantidad eficaz del compuesto en un mamífero.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

25 La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la presente invención, incluyendo una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno.

30 Un compuesto de la presente invención puede modular alostéricamente el receptor mGlu5. Un modulador alostérico que intensifica o potencia la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor mGluR5 y/o intensifica o potencia una eficacia del agonista ortostérico es un intensificador (o potenciador) alostérico o modulador alostérico positivo (MAP). Véase, por ejemplo May, L. T. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. **2007**, 47, 1-51. Un modulador alostérico que reduce o disminuye la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor mGluR5 y/o reduce o disminuye una eficacia del agonista ortostérico es un antagonista (o inhibidor) alostérico o modulador alostérico negativo (MAN). *Id.* Un modulador alostérico silencioso (MAS) se une a un sitio alostérico del receptor pero no tiene eficacia intrínseca medible. Un MAS puede demostrar indirectamente eficacia impidiendo que un compuesto que se une alostéricamente presente su propia eficacia positiva (MAP) o negativa (MAN).

35 En algunas realizaciones, el mamífero del método de la invención es un ser humano.

40 En algunas realizaciones del método o uso de la invención, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico. En algunas de dichas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico se selecciona de un grupo que consiste en un trastorno anímico, ansiedad, esquizofrenia (incluyendo trastornos esquizoafectivos), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, neurodegeneración inducida por traumatismo, encefalopatía inducida por SIDA, otra encefalopatía relacionada con infección (es decir, una encefalopatía no inducida por SIDA), síndrome del cromosoma X Frágil, un trastorno de espectro autista, y una combinación de los mismos.

45 Como se usa en el presente documento, la frase “trastorno anímico” se refiere a cualquiera de los diversos trastornos psicológicos caracterizados por anomalías del estado emocional, tales como, sin limitación, trastornos bipolares, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos anímicos debido a una afección médica general, trastornos anímicos no especificados de otra manera y trastornos anímicos inducidos por sustancias; y se caracteriza por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM-IV) (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

50 Como se usa en el presente documento, la frase “trastorno del espectro autista” (TEA) se refiere a un trastorno que produce disfunción grave y generalizada en el pensamiento, sensibilidad, lenguaje y capacidad de relacionarse con otras personas, que con frecuencia primero se diagnostica en la infancia y varía desde una forma grave, denominada trastorno autista (autismo “clásico”), a través de trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (PDD-NOS, por sus siglas en inglés), a una forma mucho más leve, síndrome de Asperger. La frase, como se usa en el presente documento, también incluye síndrome de Rett y trastorno desintegrativo infantil, y como se usa en el presente documento, es sinónima a la frase, “trastornos generalizados del desarrollo” (TGD).

55 En algunas de dichas realizaciones, el trastorno anímico es una depresión (es decir, un trastorno depresivo). En

- 5 algunas de dichas realizaciones, la depresión se selecciona de grupo que consiste en depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena (es decir, depresión aguda sin causa evidente), depresión involutiva (es decir, depresión que se produce en la edad madura o en la tercera edad), depresión reactiva (es decir, depresión ocasionada por un episodio obvio traumático en la vida), depresión postparto, depresión primaria (es decir, depresión que no tiene causa fisiológica o psicológica obvia tal como una dolencia o trastorno médico), depresión psicótica, y depresión secundaria (es decir, depresión que parece estar producida por alguna otra afección subyacente tal como otra dolencia o trastorno médico).
- 10 En algunas de dichas realizaciones, la enfermedad o trastorno por ansiedad se selecciona del grupo que comprende trastorno generalizado de ansiedad, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, miedo escénico, trastorno por estrés postraumático, reacción de estrés agudo y trastorno de ajuste, un trastorno hipocondriaco, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, una fobia específica, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, ansiedad inducida por abstinencia de alcohol y combinación de las mismas.
- 15 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una enfermedad o trastorno convulsivo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno convulsivo se selecciona del grupo que consiste en una convulsión, epilepsia, estado epiléptico, o una combinación de los mismos.
- 20 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una enfermedad o trastorno relacionado con dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor por migraña. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno por dolor neuropático o dolor por migraña se selecciona del grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor del miembro fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con migraña y una combinación de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una patología o trastorno por hiperexcitación neuronal. En algunas realizaciones, la patología o trastorno por hiperexcitación neuronal es un estado de hiperexcitación neuronal durante la abstinencia a medicamentos, un estado de hiperexcitación neuronal durante una intoxicación, o una combinación de los mismos.
- 30 En algunas realizaciones del método o uso que comprende un compuesto de la invención, se trata al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.
- 35 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es una depresión. En algunas de dichas realizaciones, el al menos un síntoma de la depresión es sentimiento deprimido, estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o agrado en alguna o todas las actividades, cambios de apetito, cambios de peso, cambios en los patrones del sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, menor capacidad para pensar, de concentración o de toma de decisiones, sentimiento de desesperanza o inutilidad, agitación psicomotora o retraso, remordimientos, culpabilidad inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de cometer suicidio, o una combinación de los mismos.
- 40 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es una ansiedad. En algunas de dicha realizaciones, el al menos un síntoma de ansiedad es aprensión, miedo, temblor, dolores musculares, insomnio, molestias abdominales, mareo, irritabilidad, pensamientos persistentes, recurrentes, compulsiones, palpitaciones cardíacas, dolor de pecho, molestias en el pecho, sudoración, sensación de hormigueo, sensación de asfixia, miedo a perder el control, recuerdos, pesadillas, pensamientos intrusivos, recuerdos intrusivos, conductas de evitación, insensibilidad emocional, incapacidad de dormir, sentimientos de ansiedad, respuesta de sobresalto hiperactiva, hipervigilancia, arrebatos de ira, malestar, rubor, sudoración abundante, o una combinación de los mismos.
- 45 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esquizofrenia. En algunas de dichas realizaciones, el al menos un síntoma de esquizofrenia es un síntoma positivo seleccionado del grupo que consiste en alucinaciones, delirio, paranoia y una combinación de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma negativo seleccionado del grupo que consisten en retraimiento social, apatía, anhedonia, motivación disminuida, y una combinación de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma cognitivo seleccionado del grupo que consiste en déficit de atención grave, déficit grave en nombrar objetos, déficit grave de memoria, déficit grave de memoria a largo plazo, déficit grave en el funcionamiento ejecutor, una desaceleración del procesamiento de la información, una desaceleración de la actividad neuronal, depresión prolongada y una combinación de las mismas.
- 50 En algunas realizaciones del compuesto para su uso de la invención, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es enfermedad de Parkinson. En algunas de dichas realizaciones, el al menos un síntoma de enfermedad de Parkinson es discinesia inducida por levodopa, mal equilibrio, andar Parkinsoniano, bradicinesia, rigidez, temblor, cambio en el discurso, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para deglutir, sialorrea, dolor, demencia, confusión, un trastorno del sueño, estreñimiento, problemas en la piel,
- 55

depresión, miedo, ansiedad, dificultades con la memoria, pensamiento desacelerado, disfunción sexual, un problema urinario, fatiga, dolor, pérdida de energía, o una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es enfermedad de Alzheimer. En algunas de dichas realizaciones, el al menos un síntoma de enfermedad de Alzheimer es deterioro de memoria, deterioro de atención, deterioro del juicio, deterioro de toma de decisiones, deterioro de orientación al entorno físico, deterioro del lenguaje, deterioro de actividades dependientes de velocidad, deterioro del razonamiento abstracto, deterioro de las capacidades visoespaciales, deterioro del funcionamiento ejecutivo, deterioro de alteraciones conductuales, desinterés y pasividad, apatía, vestimenta inadecuada, falta de aseo personal, agitación, arrebatos violentos, agresión, depresión, ansiedad, alucinaciones, delirio, cambio de personalidad, cambio anímico, demencia o una combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esclerosis múltiple. En algunas de dichas realizaciones, el menos un síntoma de esclerosis múltiple es visión borrosa por neuritis óptica, dolor ocular, pérdida de visión de colores, ceguera, visión doble o diplopía, movimientos oculares involuntarios del nistagmo, dismetría ocular, movimientos oculares constantes con hipo o hipermetría, oftalmoplejía internuclear, nistagmo, diplopía, fosfenos por movimiento y sonidos, diplopía, defecto pupilar aferente, paresia motora, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuadriparesia, plejía, paraplejía, hemiplejía, tetraplejía, cuádruplejía, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de la pierna inquieta, reflejo disfuncional de pie caído (MRS, Babinski, Hoffman, Chaddock), parestesia, anestesia, neuralgia, dolor neuropático, dolor neurogénico, síndrome de l'Hermitte, disfunción propioceptiva, neuralgia trigeminal, ataxia, temblor de intención, dismetría, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del habla, distonía, disdiadocoquinesia, micción frecuente, espasticidad de vejiga, vejiga flácida, disinergia detrusor esfinteriana, disfunción eréctil, anorgasmia, eyaculación retrógrada, frigidez, estreñimiento, incontinencia fecal, depresión, disfunción cognitiva, demencia, cambios anímicos, inestabilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, fatiga, síntoma de Uhthoff, reflujo gastroesofágico, un trastorno relacionado con el sueño, o una combinación de los mismos.

25 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de reflujo gastroesofágico, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de reflujo gastroesofágico. La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de reflujo gastroesofágico.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del alcoholismo, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento del alcoholismo. La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del alcoholismo.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

40 Otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir los compuestos de la presente invención.

Preparación de los compuestos de la presente invención

45 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales que se indican más adelante. Por ejemplo, Los Esquemas 1-22 que siguen están concebidos como una ilustración de algunas realizaciones de la invención y no se implica ninguna limitación de la presente invención debido a ellos.

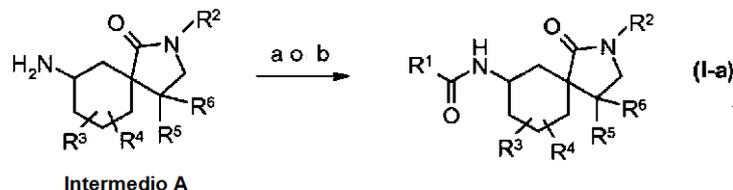
El siguiente define acrónimos como se usan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario en un caso particular.

BINAP	= 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, N° CAS 98327-87-8
Boc	= <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
50 BOP	= Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, N° CAS 56602-33-6
CAN	= nitrato de amonio cérico, N° CAS 16774-21-3
DAST	= Trifluoruro de (dietilamino)azufre, N° CAS 38078-09-0
DCM	= Diclorometano o Cloruro de metileno, N° CAS 75-09-2

	DIBAL o DIBAL-H	= Hidruro de diisobutilaluminio, N° CAS 1191 -15-7
	DIEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina, N° CAS 7087-68-5
	DMA	= <i>N,N</i> -dimetilacetamida, N° CAS 127-19-5
	DMAP	= 4-dimetilaminopiridina, N° CAS 1122-58-3
5	DMC	= Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, N° CAS 37091-73-9
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida, N° CAS 68-12-2
	DMPU	= 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona, N° CAS 7226-23-5
	DMSO	= Dimetilsulfóxido, N° CAS 67-68-5
	DPPA	= Difenilfosforilazida, N° CAS 26386-88-9
10	EDCI	= Clorhidrato de <i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N° CAS 93128- 40-6
	HATU	= Hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamio, N° CAS 148893-10-1
	HBTU	= Hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, N° CAS 94790-37-1
	HOBt	= 1-Hidroxibenzotriazol, N° CAS 2592-95-2
15	LDA	= Solución de diisopropilamida de litio, N° CAS 4111-54-0
	L-Selectride	= Tri- <i>sec</i> -butil(hidrido)borato de litio, N° CAS 38721-51-7
	NMP	= <i>N</i> -Metil-Pirrolidona, N° CAS 872-50-4
	PDC	= Dicromato de piridinio, N° CAS 20039-37-6
	PMB	= 4-Metoxibencilo
20	PTSA	= Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico, N° CAS 6192-52-5
	PyBOP	= Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, N° CAS 128625-52-5
	ta	= temperatura ambiente
	TR	= tiempo de retención de CL-EM
	TBAF	= Solución de fluoruro de tetrabutilamonio, N° CAS 429-41-4
25	TBSCI	= Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo, N° CAS 18162-48-6
	TBSOTf	= Trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo, N° CAS 69739-34-0
	TBS	= <i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TEA	= Trietilamina, N° CAS 121-44-8
	TFA	= Ácido trifluoroacético, N° CAS 76-05-1
30	THF	= Tetrahidrofurano, N° CAS 109-99-9

Un compuesto de fórmula (**I-a**) puede prepararse mediante el proceso que se indica en el **Esquema 1** usando procedimientos de amidación habituales a partir del intermedio **A** y $R^1\text{COCl}$ o $R^1\text{CO}_2\text{H}$ (véanse, por ejemplo, las etapas a y b del **Esquema 1**), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

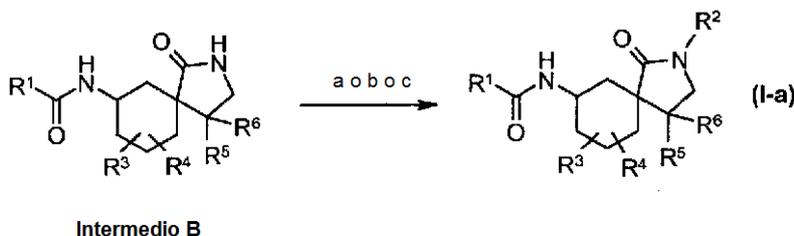
Esquema 1



a) R¹COCl, DIEA o TEA, DCM; **b)** R¹CO₂H, PyBOP (o BOP o DMC o EDCI o HBTU, etc.), DIEA o TEA, DCM (o THF o DMF o CH₃CN, etc.); o R¹CO₂H, HATU, DMAP, THF.

Un compuesto de fórmula (I-a) también puede prepararse mediante el proceso indicado en el **Esquema 2**, *N*-arilación del intermedio **B** con R²X (R² es arilo o heteroarilo, X es halógeno tal como yodo, bromo, cloro y flúor), usando acoplamiento cruzado asistido por cobre (véase, por ejemplo, la etapa a en el **Esquema 2**), o por acoplamiento cruzado catalizado por paladio (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 2**), o *N*-alquilación del intermedio **B** con R²X (R² es alquilo) en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa c del **Esquema 2**) proporciona un compuesto de la fórmula de (I-a), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

Esquema 2



a) CuI, R²X, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; **b)** R²X, aducto de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) cloroformo, BINAP, Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; **c)** R²X, NaH, THF, de 0 °C a ta.

10

Los intermedios **A-1** y **A-2** pueden prepararse mediante el proceso que se indica en el **Esquema 3**.

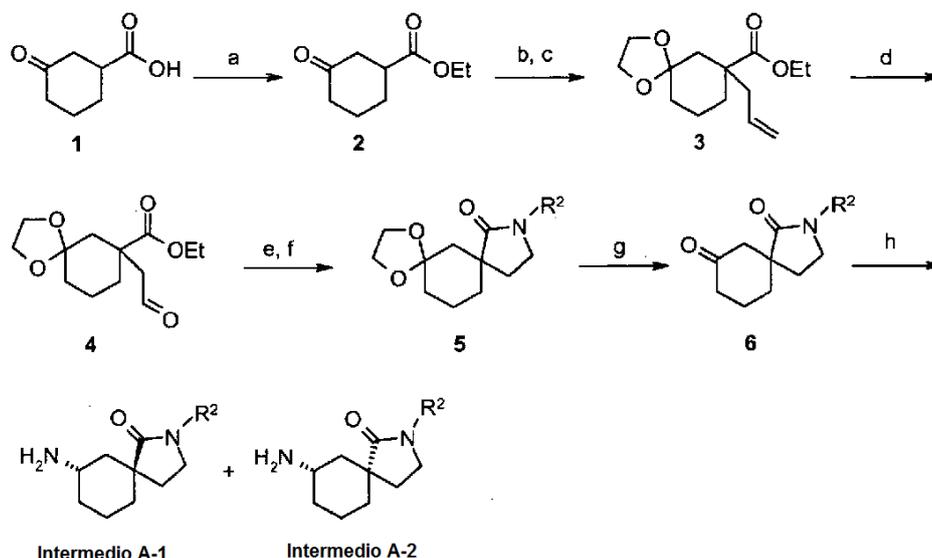
15

20

25

La esterificación de ácido 3-oxo-ciclohexanocarboxílico (compuesto **1**) disponible en el mercado usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa a del **Esquema 3**), da el compuesto **2**. La protección del grupo carbonilo del compuesto **2** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 3**), seguido de alquilación con bromuro de alilo en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa c del **Esquema 3**) proporciona el compuesto **3**. La oxidación del compuesto **3**, tal como ozonólisis en DCM proporciona el aldehído **4**. La aminación reductora del aldehído **4** con la amina R²NH₂ usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 3**), seguido de ciclación en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa f del **Esquema 3**), da el compuesto **5**. En algunos casos (especialmente cuando R² es alquilo), la lactama **5** puede formarse directamente a partir del aldehído **4** en condiciones de aminación reductora sin tratamiento adicional mediante base (etapa f). La hidrólisis del compuesto **5** mediante procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa g de **Esquema 3**) proporciona la cetona **6**, que puede convertirse fácilmente en los intermedios **A-1** y **A-2** por aminación reductora con acetato amónico (véase, por ejemplo, la etapa h en el **Esquema 3**). El isómero *trans* **A-1** y el isómero *cis* **A-2**, donde R² es como se define en el presente documento, pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice o HPLC de fase inversa.

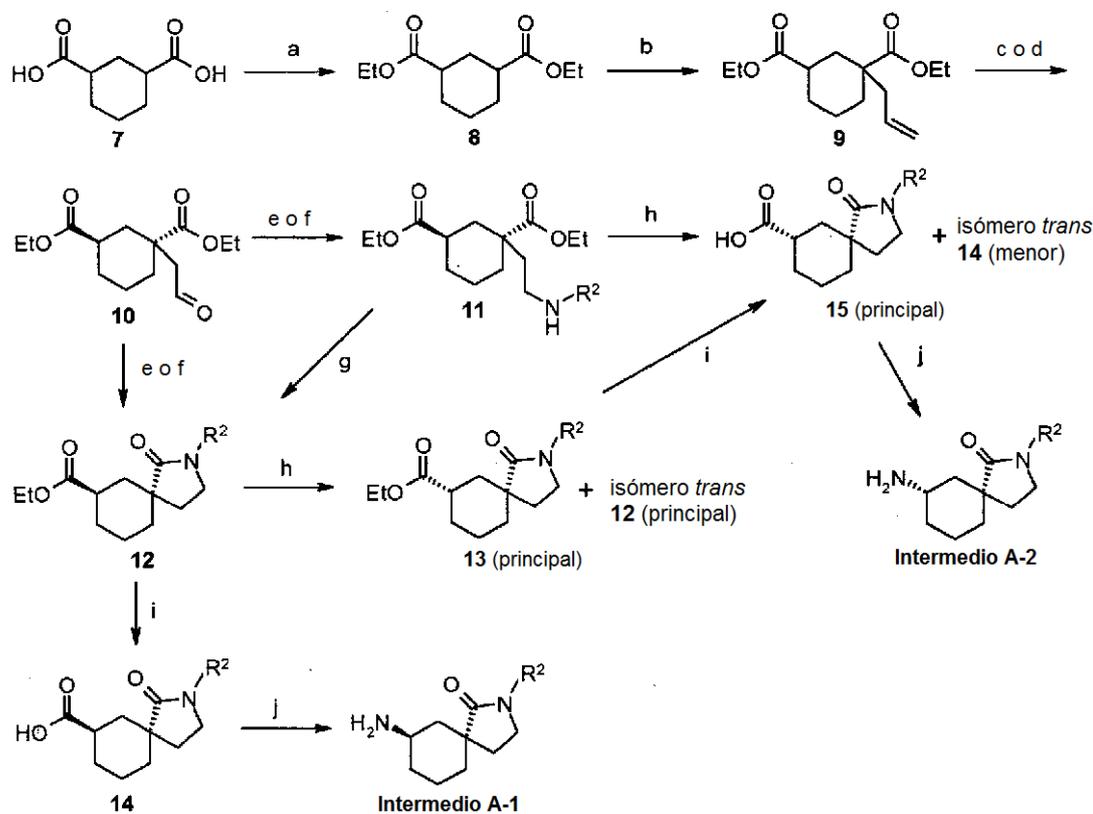
Esquema 3



a) EtOH, PTSA, tolueno, calor; b) (CH₂OH)₂, PTSA, tolueno, calor; c) LDA, THF, -78 °C, bromuro de alilo; d) O₃, CH₂Cl₂, Me₂S; e) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, HOAc, THF; f) i-PrMgCl, THF, 0 °C; g) HCl 2 N/THF, h) NH₄OAc, NaBH₃CN, MeOH.

Los intermedios **A-1** y **A-2** también pueden prepararse mediante los procesos que se indican en el **Esquema 4**. La esterificación del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico (compuesto **7**) disponible en el mercado, mediante procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa a en el **Esquema 4**) da el bis-etil éster **8**. La alquilación del compuesto **8** con bromuro de alilo (véase, por ejemplo, la etapa b en el **Esquema 4**) proporciona el compuesto **9**. La oxidación del compuesto **9**, tal como ozonólisis (véase, por ejemplo, la etapa c del **Esquema 4**) o una oxidación en dos etapas (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 4**: el compuesto **9** se oxida en primer lugar en el diol, después se oxida adicionalmente en el aldehído), da el *trans* aldehído **10** como un producto principal. La aminación reductora del aldehído **10** con la amina R²NH₂ usando procedimientos habituales (véanse, por ejemplo, las etapas e y f del **Esquema 4**), produce el compuesto **11**, que después de ciclación por tratamiento con base, tal como i-PrMgCl en THF a 0 °C, da la lactama **12**. En algunos casos, especialmente cuando R² es el compuesto alquilo **10**, puede convertirse directamente en la lactama **12** en condiciones de aminación reductora. La *trans* lactama **12** puede epimerizarse en la *cis* lactama **13** en condiciones básicas (véase, por ejemplo, la etapa h del **Esquema 4**). La saponificación de los compuestos **12** y **13** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa i del **Esquema 4**) da los ácidos carboxílicos **14** y **15**, respectivamente. En algunos casos, dependiendo de R² y el tiempo de retención, el compuesto **11** puede convertirse en el compuesto **15** en condiciones básicas, tales como NaH, EtOH, 0 °C a reflujo. El reordenamiento de Curtius del compuesto **14** y **15**, seguido de hidrólisis ácida usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa j del **Esquema 4**) proporciona el intermedio **A-1** y el intermedio **A-2**, donde R² es como se define en el presente documento, respectivamente.

Esquema 4

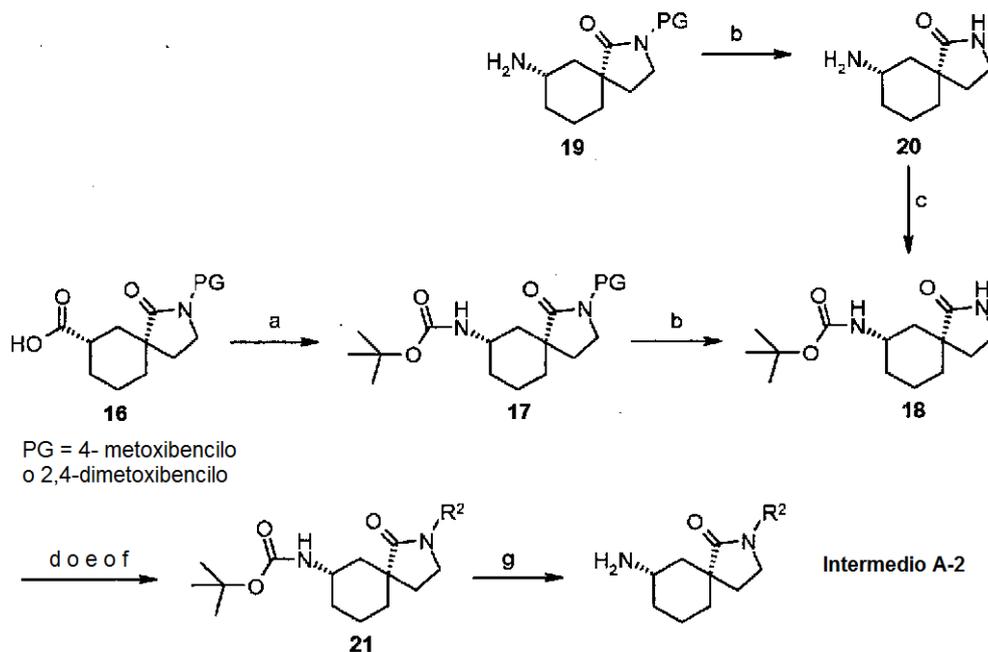


a) EtOH, H₂SO₄, reflujo; **b)** i-Pr₂NH, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo, de -78 °C a ta; **c)** O₃, DCM₁ Me₂S; **d)** **1)** K₃Fe(CN)₆, K₂OSO₄·2H₂O, K₂CO₃, quinuclidina, *t*-BuOH, H₂O; **2)** NaIO₄, NaHCO₃, THF, *t*-BuOH; **e)** R²NH₂, NaBH(OAc)₃, HOAc, THF; **f)** **1)** R²NH₂, AcOH, ClCH₂CH₂Cl; **2)** NaBH(OAc)₃; **g)** i-PrMgCl, THF, 0 °C; **h)** NaH, EtOH, 0 °C a reflujo; **i)** LiOH, THF; **j)** **1)** DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; **2)** HCl 6 M/H₂O, después basificado con Na₂CO₃.

El intermedio **A-2** también puede prepararse por el proceso indicado en el **Esquema 5**.

- 5 El compuesto **16** puede prepararse de la misma manera que el compuesto **15** en el **Esquema 4**. La reacción de Curtius del compuesto **16** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa a del **Esquema 5**) da el compuesto **17**. La retirada del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo en el compuesto **17**, usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 5**) proporciona el compuesto **18**. El compuesto **18** también puede prepararse a partir del compuesto **19** (**intermedio A-2**, R² = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo), que puede prepararse mediante el proceso que se indica en el **Esquema 4**. La retirada del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo en el compuesto **19**, usando los procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 5**) da el compuesto **20**. La protección con Boc del compuesto **20** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa c del **Esquema 5**) proporciona el compuesto **18**. La *N*-arilación del compuesto **18** con R²X (R² es arilo o heteroarilo y X es como se ha definido anteriormente) usando acoplamiento cruzado asistido por cobre (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 5**), o por acoplamiento cruzado catalizado por paladio (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 5**), o *N*-alquilación del compuesto **18** con R²X (R² es alquilo y X es como se ha definido anteriormente) en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa f del **Esquema 5**), proporciona el compuesto **21**. La retirada del grupo Boc usando condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa g de **Esquema 5**) proporciona el intermedio **A-2**, donde R² es como se define en el presente documento.
- 10
- 15

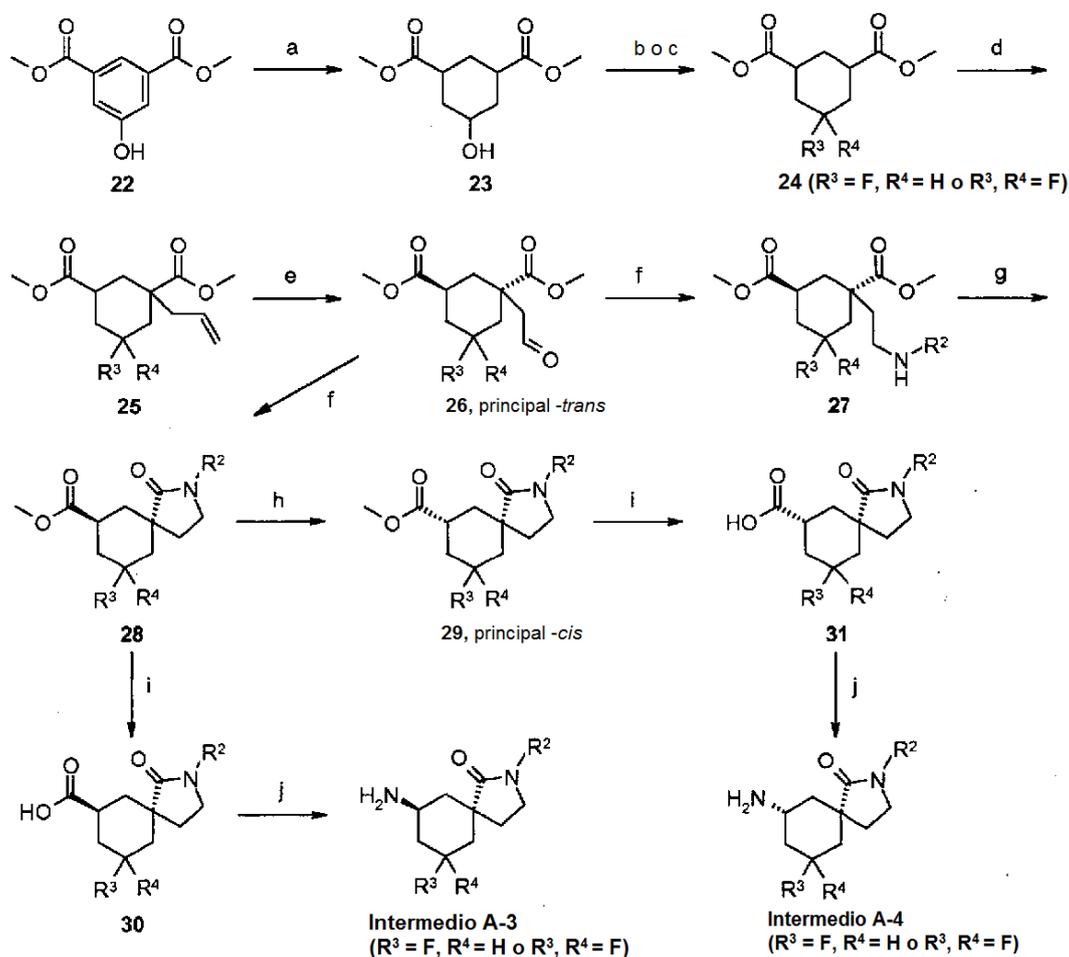
Esquema 5



a) **1**) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; **2**) tBuOH; b) CAN, CH₃CN, H₂O; **c**) (Boc)₂O, TEA, THF;
d) CuI, R²X, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; **e**) R²X, aducto de
 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo, BINAP1 Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; **f**) R²X, NaH,
 THF, de 0 °C a ta **g**) HCl 4 M en dioxano, DCM.

Los intermedios **A-3** y **A-4** pueden prepararse mediante el proceso indicado en el **Esquema 6**. La reducción de éster
 5 dimetílico del ácido 5-hidroxi-isoftálico (compuesto **22**) usando los procedimientos descritos por Gensler, W. J. *et al.* (*J.*
Org. Chem., 1973, 38, 1726; véase etapa a del **Esquema 6**) da el compuesto **23**. La fluoración de **23** usando
 procedimientos habituales proporciona el compuesto mono-fluorado **24** (R³ = F, R⁴ = H, véase, por ejemplo, la etapa b
 del **Esquema 6**). La oxidación del alcohol **23** en su cetona correspondiente, seguido de fluoración usando condiciones
 10 habituales proporciona el compuesto di-fluorado **24** (R³, R⁴ = F, véase, por ejemplo, la etapa c del **Esquema 6**).
 La alquilación del compuesto **24** con bromuro de alilo (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 6**) da el compuesto **25**.
 La oxidación del compuesto **25**, tal como ozonólisis (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 6**), da el *trans*
 15 aldehído **26** como producto principal. La aminación reductora del aldehído **26** con R²NH₂ usando procedimientos
 habituales (véase, por ejemplo, la etapa f del **Esquema 6**) proporciona el compuesto **27**, que después de ciclación por
 tratamiento con base, tal como *i*-PrMgCl en THF a 0 °C, da la lactama **28**. En algunos casos (especialmente cuando R²
 es alquilo), el compuesto **26** puede convertirse directamente en lactama **28** en condiciones de aminación reductora. La
 20 *trans* lactama **28** puede epimerizarse en la *cis* lactama **29** en condiciones básicas (véase, por ejemplo, la etapa h del
Esquema 6). La saponificación de los compuestos **28** y **29** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la
 etapa i del **Esquema 6**) da los ácidos carboxílicos **30** y **31** correspondientes, respectivamente. En algunos casos,
 dependiendo de R² y el tiempo de retención, el compuesto **28** puede convertirse en el compuesto **31** en condiciones
 básicas, tales como NaH, EtOH, de 0 °C a reflujo. El reordenamiento de Curtius de los compuestos **30** y **31**, seguido de
 hidrólisis ácida (véase, por ejemplo, la etapa j en el **Esquema 6**), proporciona los intermedios **A-3** y **A-4**, donde R²-R⁴
 son como se definen en el presente documento, respectivamente.

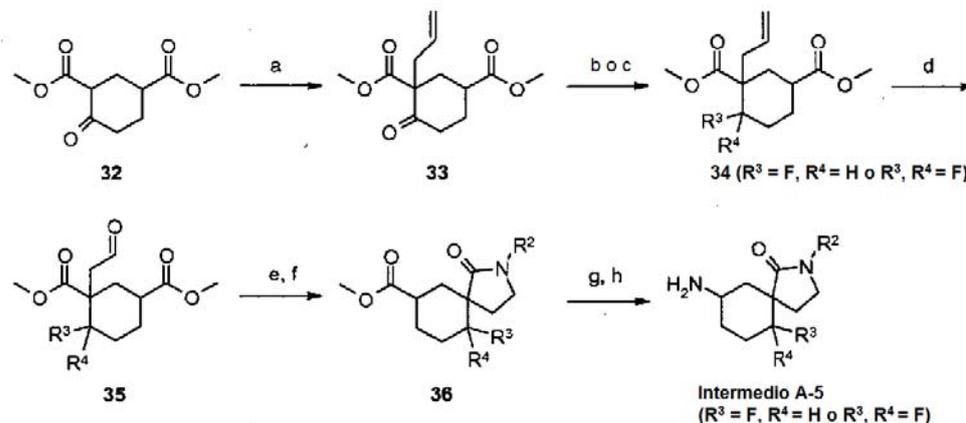
Esquema 6



a) H_2 , MeOH, Rh en alúmina; **b)** DAST, DCM; **c)** 1) Py-SO₃, DMSO; 2) DAST, DCM; **d)** i-Pr₂NH, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo de -78 °C a t.a; **e)** O₃, DCM, Me₂S; **f)** R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; **g)** i-PrMgCl, THF, 0 °C; **h)** NaH, EtOH, 0 °C a reflujo; **i)** LiOH, THF; **j)** 1) DPPA, TEA, tolueno, de t.a a 90 °C; 2) HCl 6 M/H₂O, después basificado con Na₂CO₃.

El intermedio **A-5** puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 7**. La alquilación de éster dimetílico del ácido 4-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico disponible en el mercado (compuesto **32**) con bromuro de alilo en presencia de base (tal como en las condiciones mostradas en la etapa a del **Esquema 7**) podrían dar el compuesto **33**. La reducción de **33**, seguido de fluoración usando procedimientos habituales, tales como los de la etapa b del **Esquema 7**, podrían producir el compuesto **34** monofluorado ($R^3 = F, R^4 = H$). La fluoración del compuesto **33** usando procedimientos habituales, tales como los de la etapa c del **Esquema 7** podrían producir el compuesto difluorado **34** ($R^3, R^4 = F$). La oxidación del compuesto **34**, tal como ozonólisis (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 7**), podría dar el aldehído **35**. La aminación reductora con R²NH₂, seguido de ciclación en condiciones, tales como las que se muestran en las etapas e y f del **Esquema 7** podrían proporcionar el compuesto **36**. En algunos casos (especialmente cuando R² es alquilo), el compuesto **35** podría convertirse directamente en la lactama **36** en condiciones de aminación reductora sin la etapa f. La saponificación de **36**, seguido de reordenamiento de Curtius e hidrólisis de ácidos usando procedimientos habituales, tales como los de las etapas g y h del **Esquema 7**, podrían dar el intermedio **A-5**, donde R²-R⁴ son como se definen en el presente documento.

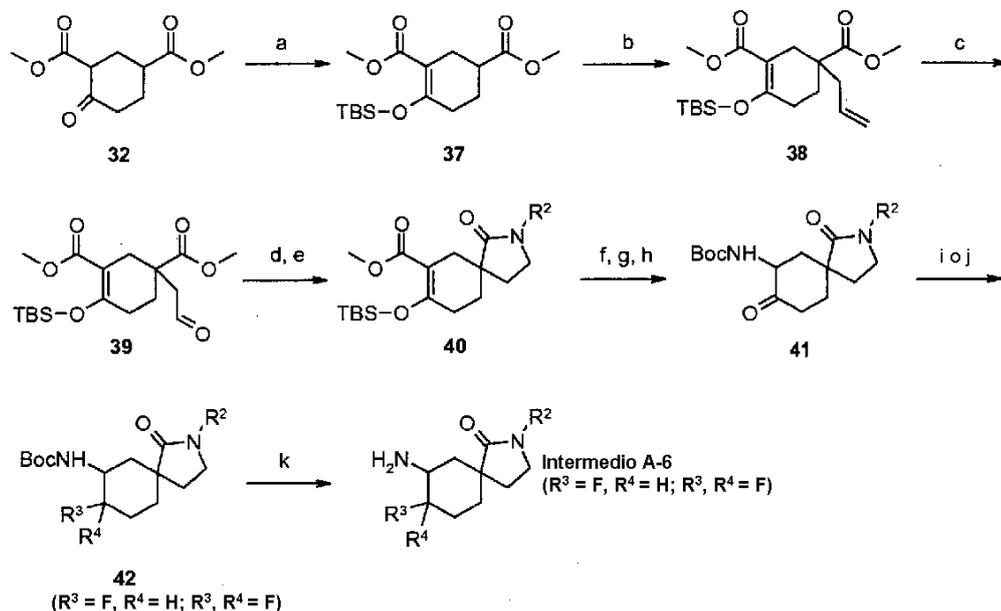
Esquema 7



a) NaH, bromuro de alilo, THF; **b) 1)** NaBH₄, THF; **2)** DAST, DCM; **c)** DAST, DCM; **d)** O₃, DCM, Me₂S; **e)** R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; **f)** i-PrMgCl, THF, 0 °C; **g)** LiOH, THF; **h)** **1)** DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; **2)** HCl 6 M/H₂O, después basificado con Na₂CO₃.

El intermedio **A-6** puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 8**. La reacción del compuesto **32** con TBSOTf usando procedimientos habituales, tales como los de la etapa a del **Esquema 8**, podrían dar el compuesto **37**. La alquilación de **37** con bromuro de alilo en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 8**) podría producir el compuesto **38**. La oxidación del compuesto **38**, tal como ozonólisis (véase, por ejemplo, la etapa c en el **Esquema 8**), podría dar el aldehído **39**. La aminación reductora de **39** con R²NH₂, seguido de ciclación (véanse, por ejemplo, las etapas d y e en el **Esquema 8**), podría proporcionar la lactama **40**. En algunos casos (especialmente cuando R² es alquilo), el compuesto **39** podría convertirse directamente en lactama **40** en condiciones de aminación reductora sin la etapa e. La saponificación de **40**, seguido de reordenamiento de Curtius y después desprotección de TBS usando procedimientos habituales (véanse, por ejemplo, las etapas f, g y h del **Esquema 8**), podrían dar el compuesto **41**. La reducción de **41** seguido de fluoración (véase, por ejemplo, la etapa i del **Esquema 8**) podría producir el compuesto monofluorado **42** (R³ = F, R⁴ = H). La fluoración del compuesto **41** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa j del **Esquema 8**) podría producir el compuesto difluorado **42** (R³, R⁴ = F). La retirada del grupo Boc usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa k del **Esquema 8**) podría proporcionar el intermedio **A-6**, donde R²-R⁴ son como se definen en el presente documento.

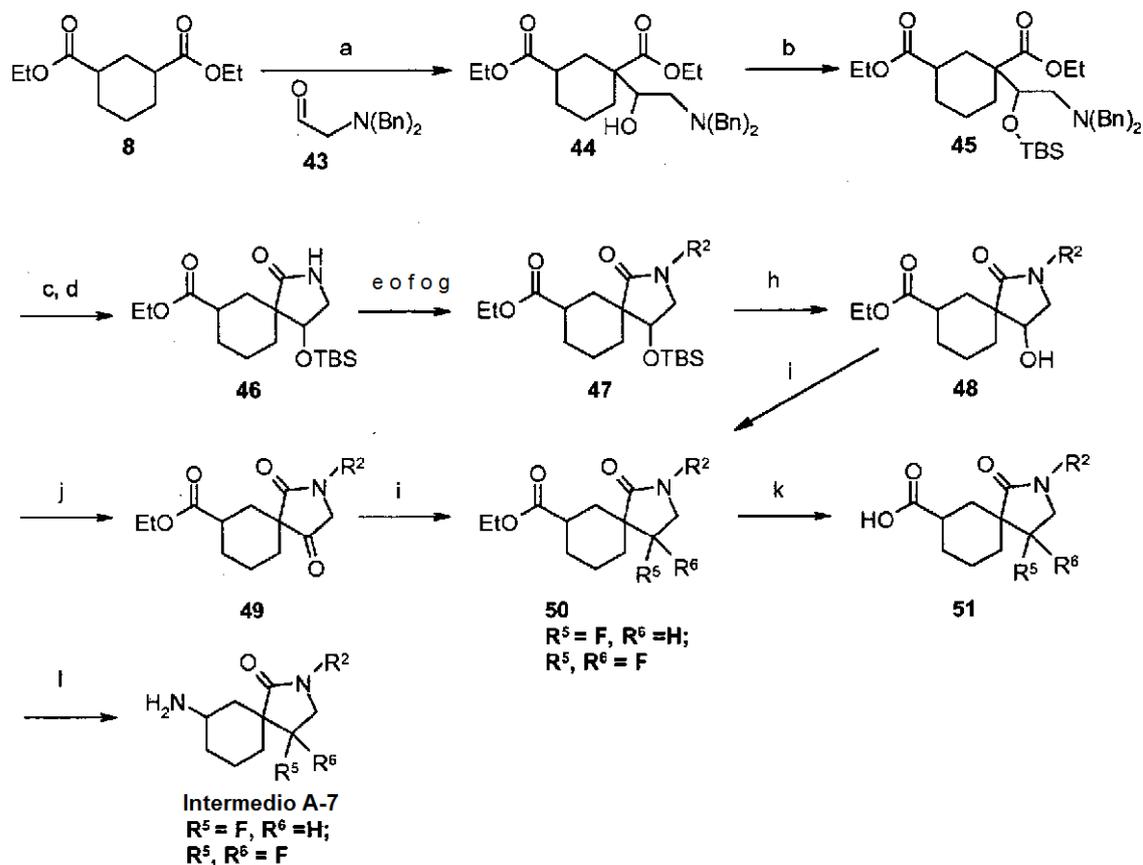
Esquema 8



a) TEA, TBSOTf, DCM; b) NaH, bromuro de alilo, THF; c) O₃, DCM, Me₂S; d) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; e) NaH, MeOH; f) LiOH, THF; g) 1) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; 2) t-BuOH; h) TBAF, THF; i) 1) NaBH₄, THF; 2) DAST, DCM; j) DAST, DCM; k) HCl 4 M/dioxano, DCM.

El intermedio **A-7** puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 9**. La reacción del compuesto **8** con dibencilamino-acetaldehído disponible en el mercado (compuesto **43**) en presencia de base, tal como LDA a -78 °C en THF, podría dar el compuesto **44**. La protección del grupo hidroxilo del compuesto **44** con TBS usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 9**) podría producir el compuesto 45. La retirada de grupos dibencilo seguido de ciclación (véanse, por ejemplo, las etapas c y d del **Esquema 9**) podría proporcionar la lactama **46**, *N*-arilación del compuesto **46** con R²X (R² es arilo o heteroarilo y X es como se ha definido anteriormente) usando acoplamiento cruzado asistido por cobre (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 9**), o acoplamiento cruzado catalizado por paladio (véase, por ejemplo, la etapa f del **Esquema 9**), o *N*-alquilación del compuesto **47** con R²X (R² es alquilo y X es como se ha definido anteriormente) en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa g de **Esquema 9**) podrían dar el compuesto **47**. La retirada del grupo TBS del compuesto **47** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa h en el **Esquema 9**) podría proporcionar alcohol **48**, que podría oxidarse fácilmente en la cetona **49** usando procedimientos habituales, tales como la etapa j del **Esquema 9**. La fluoración del compuesto **48** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa i del **Esquema 9**) podría producir el compuesto monofluorado **50** (R⁵ = F, R⁶ = H). La fluoración de la cetona **49** usando procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría producir el compuesto difluorado **50** (R⁵, R⁶ = F). La saponificación del compuesto **50** (véase, por ejemplo, la etapa k del **Esquema 9**) da el ácido carboxílico **51**, que tras reordenamiento de Curtius, seguido de hidrólisis de ácidos usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa k del **Esquema 9**), podría convertirse en el intermedio **A-7**, donde R², R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

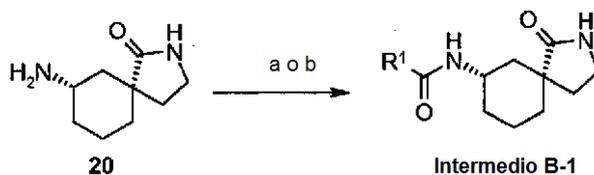
Esquema 9



a) LDA, THF, -78 °C; **b)** 1H-imidazol TBSCl, DMF; **c)** H₂, Pd-C, EtOAc/EtOH, 50 psi; **d)** K₂CO₃, CH₃CN; **e)** CuI, R²X, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; **f)** R²X, aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo, BINAP, Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; **g)** R²X, NaH, THF, 0 °C a ta **h)** TBAF, THF; **i)** DAST, DCM; **j)** PySO₃, DMSO; **k)** LiOH, THF; **l)** 1) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; 2) HCl 6 M/H₂O, después basificado con Na₂CO₃.

El intermedio **B-1** puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 10**. La amidación del compuesto **20** con R¹CO₂H o R¹COCl usando procedimientos de amidación habituales (véase, por ejemplo, la etapa a o b del **Esquema 10**) proporciona el intermedio **B-1**, donde R¹ es como se define en el presente documento.

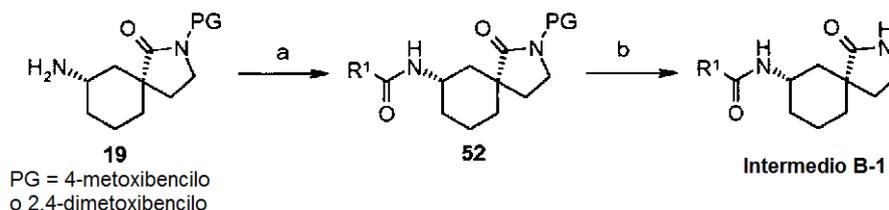
Esquema 10



a) R¹CO₂H, TEA, BOP, DCM; **b)** R¹COCl, TEA, DCM.

El intermedio **B-1** también puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 11**. La amidación del compuesto **19** con R¹CO₂H o R¹COCl usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa a del **Esquema 11**) proporciona el compuesto **52**. La retirada del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo del compuesto **52** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 11**) proporciona el intermedio **B-1**, donde R¹ es como se define en el presente documento.

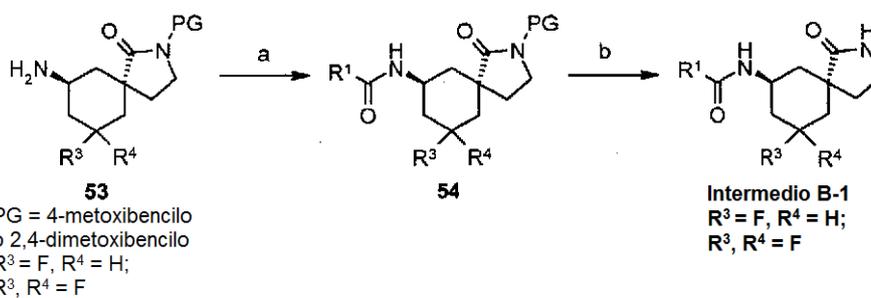
Esquema 11



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando GP es 2,4-dimetoxibencilo.

De una manera similar al intermedio B-1, el intermedio B-2 puede prepararse a partir del compuesto 53 (intermedio A-3 donde R² es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) mediante los procesos indicados en el Esquema 12, donde R¹, R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

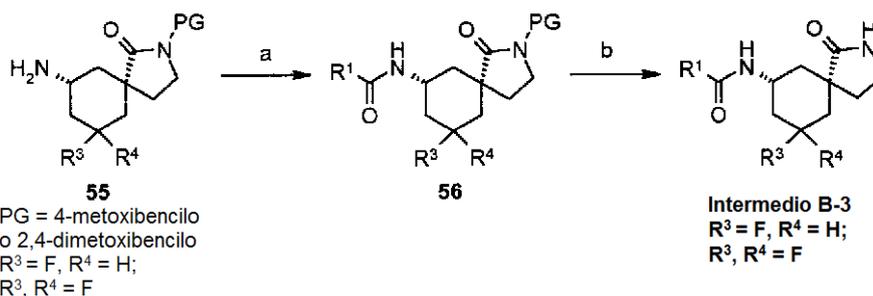
Esquema 12



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

De una manera similar al intermedio B-1, intermedio B-3 puede prepararse a partir del compuesto 55 (intermedio A-4 donde R² es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) mediante los procesos indicados en el Esquema 13, donde R¹, R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

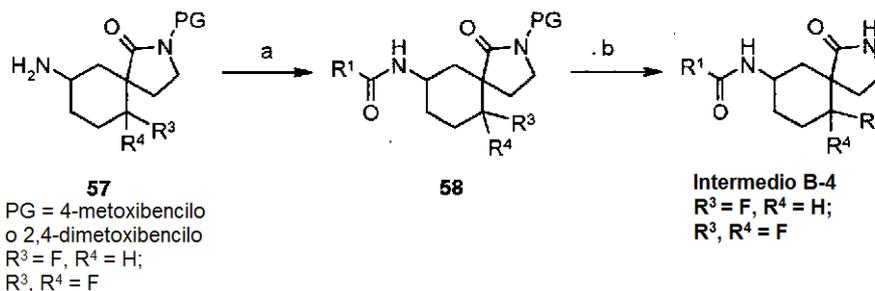
Esquema 13



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

De una manera similar al intermedio B-1, el intermedio B-4 puede prepararse a partir del compuesto 57 (intermedio A-5 donde R² es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) mediante los procesos indicados en el Esquema 14, donde R¹, R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

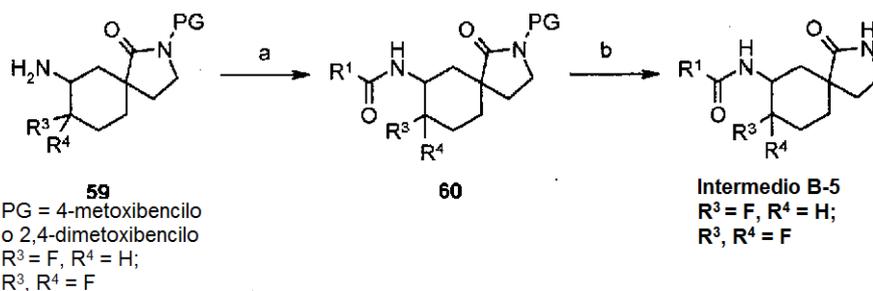
Esquema 14



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

De una manera similar al intermedio B-1, el intermedio B-5 puede prepararse a partir del compuesto **59** (intermedio A-6 donde R² es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) mediante los procesos indicados en el **Esquema 15**, donde R¹, R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

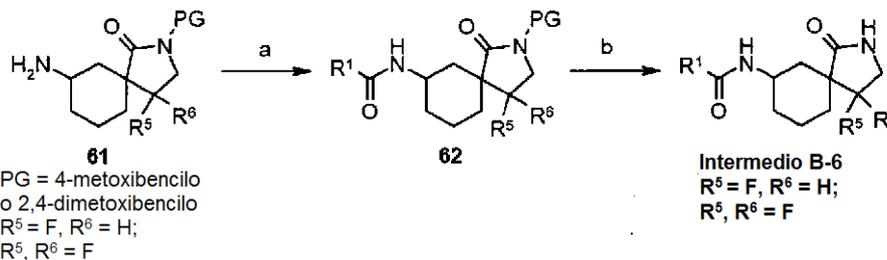
Esquema 15



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

De una manera similar al intermedio B-1, el intermedio B-6 puede prepararse a partir del compuesto **61** (intermedio A-7 donde R² es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) mediante los procesos indicados en el **Esquema 16**, donde R¹, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

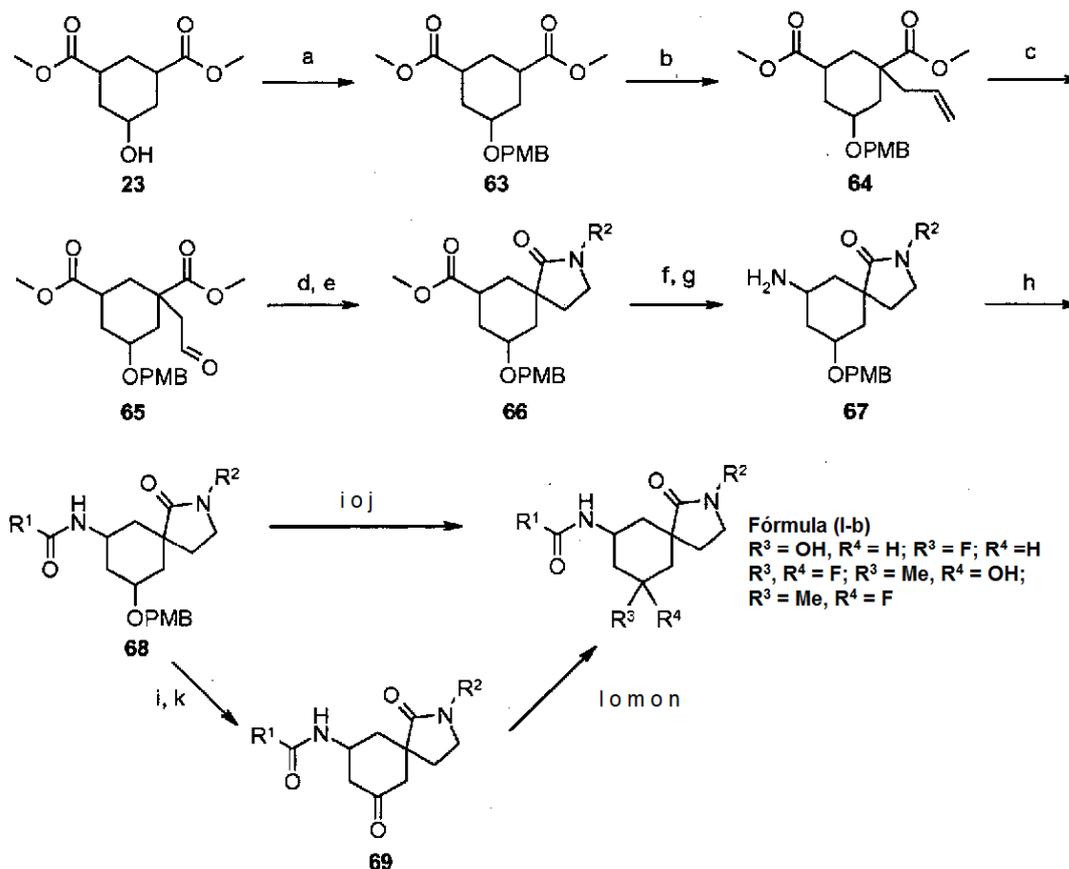
Esquema 16



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; **b)** CAN, CH₃CN, H₂O; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

Un compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse mediante el proceso que se indica en el **Esquema 17**. La protección del grupo hidroxilo del compuesto **23** con PMB usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa a del **Esquema 17**) podrían dar el compuesto **63**. La alquilación del compuesto **63** con bromuro de alilo en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 17**) podría producir el compuesto **64**. La oxidación del compuesto **64**, tal como oxonólisis (véase etapa c en el **Esquema 17**), podría proporcionar aldehído **65**. La aminación reductora del aldehído **65** con R²NH₂ usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 17**), seguido de ciclación en condiciones básicas (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 17**), podría dar lactama **66**. En algunos casos (por ejemplo, cuando R² es alquilo), la lactama **66** podría formarse en condiciones de aminación reductora. La saponificación, seguido de reordenamiento de Curtius y hidrólisis de ácidos usando condiciones

5 habituales (véanse, por ejemplo, las etapas f y g del **Esquema 17**) podrían proporcionar la amina **67**, que podría convertirse en la amida **68** haciéndola reaccionar con R^1CO_2H o R^1COCl en condiciones habituales, tales como la etapa h del **Esquema 17**. La retirada del grupo PMB del compuesto **68** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa i del **Esquema 17**) podría dar un alcohol, tal como un compuesto de fórmula (**I-b**) donde R^3 es OH y R^4 es H. La fluoración de este alcohol usando procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría producir un compuesto de fórmula (**I-b**) donde R^3 es F y R^4 es H. La oxidación de este alcohol usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa k del **Esquema 17**) podría dar la cetona **69**. La fluoración del **69** en condiciones habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de fórmula (**I-b**) donde R^3 y R^4 son F. La reacción de Grignard de **69** con $MeMgBr$ usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa m del **Esquema 17**) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de fórmula (**I-b**) donde R^3 es Me y R^4 es OH. La fluoración de este alcohol usando condiciones habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de fórmula (**I-b**) donde R^3 es Me y R^4 es F. En cada caso del compuesto de fórmula (**I-b**), R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

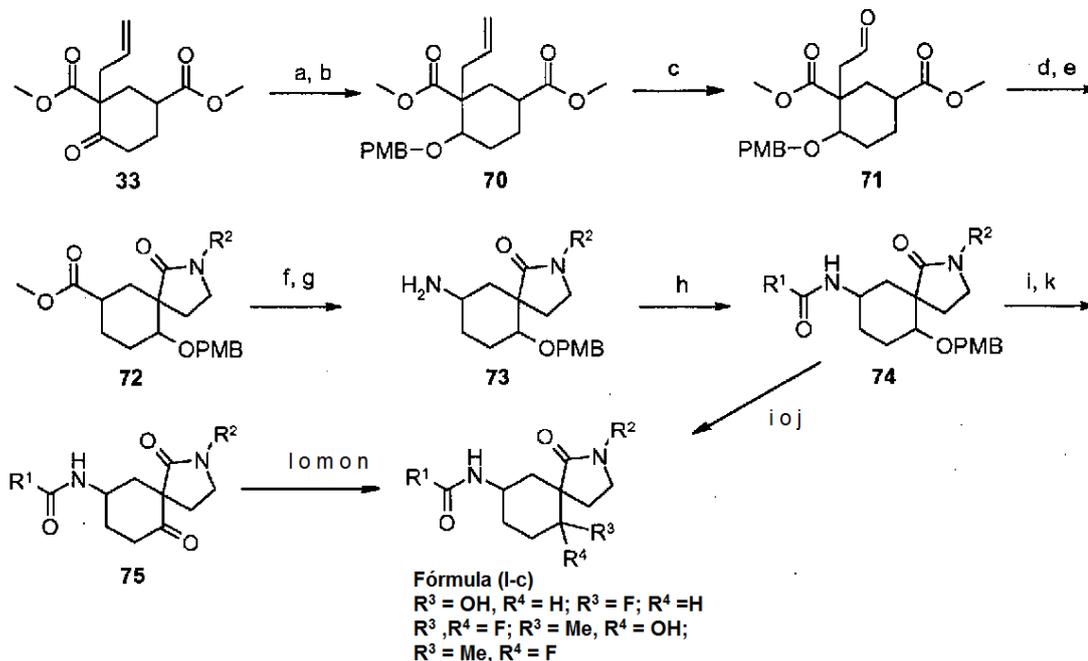
Esquema 17

a) 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 0 °C; **b)** $i-Pr_2NH$, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo -78 °C a ta **c)** O_3 , DCM, Me_2S ; **d)** R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; **e)** R^2X , NaH, THF, de 0 °C a ta, $i-PrMgCl$, THF, 0 °C; **f)** LiOH, THF; **g)** **1)** DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; **2)** HCl 6 M/ H_2O , después basificado con Na_2CO_3 ; **h)** R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; **i)** H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; **j)** **1)** H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; **2)** DAST, DCM; **k)** $PySO_3$, DMSO; **l)** DAST, DCM; **m)** $MeMgBr$, THF, 0 °C; **n)** **1)** $MeMgBr$, THF, 0 °C; **2)** DAST, DCM.

15

De una manera similar a un compuesto de fórmula (**I-b**), un compuesto de fórmula (**I-c**) podría prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 18** a partir del compuesto **33**. En el compuesto de fórmula (**I-c**), R^1 - R^4 son como se definen en el presente documento.

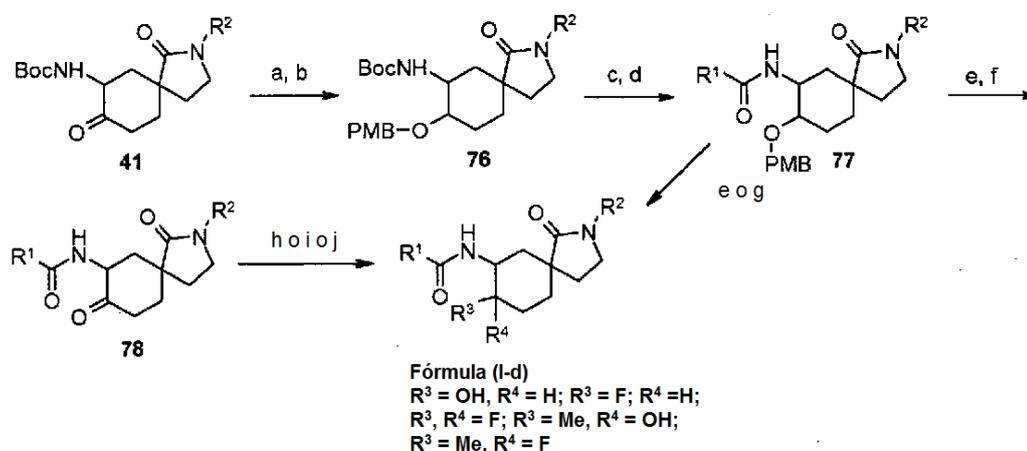
Esquema 18



a) NaBH₄, THF; b) 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato, BF₃ Et₂O; THF, 0 °C; c) O₃, DCM, Me₂S; d) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; e) i-PrMgCl, THF, 0 °C; f) LiOH, THF; g) 1) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; 2) HCl 6 M/H después basificado con Na₂CO₃; h) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; i) H₂, Pd/C, EtOH/EtOAc 1) H₂, Pd/C, EtOH/EtOAc; 2) DAST, DCM; k) PySO₃, DMSO; l) DAST, DCM; m) MeMgBr, THF, 0 °C; n) 1) MeMgBr, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

Un compuesto de fórmula (I-d) puede prepararse mediante los procesos indicados en el Esquema 19. La reducción del grupo carbonilo del compuesto 41, seguido de la adición del grupo protector PMB usando procedimientos habituales (véanse, por ejemplo, las etapas a y b del Esquema 19), podrían dar el compuesto 76. La retirada del grupo Boc, seguido de amidación en condiciones habituales (véanse, por ejemplo, las etapas c y d del Esquema 19) podrían proporcionar el compuesto 77. La retirada de PMB usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa e del Esquema 19) podría dar un alcohol, tal como un compuesto de fórmula (I-d) donde R³ es OH y R⁴ es H. La fluoración de este alcohol usando condiciones habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de fórmula (I-d) donde R³ es F y R⁴ es H. La oxidación de este compuesto usando condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa f del Esquema 19) podría producir la cetona 78. La fluoración de esta cetona en condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa h del Esquema 19) podría proporcionar un compuesto de fórmula (I-d) en donde R³ y R⁴ son F. La reacción de Grignard del compuesto 78 con MeMgBr en condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa i del Esquema 19) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de fórmula (I-d), donde R³ es Me y R⁴ es OH. La fluoración de este alcohol terciario usando procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría dar un compuesto de fórmula (I-d) donde R³ es Me y R⁴ es F. En cada caso del compuesto de fórmula (I-d), R¹ y R² son como se definen en el presente documento.

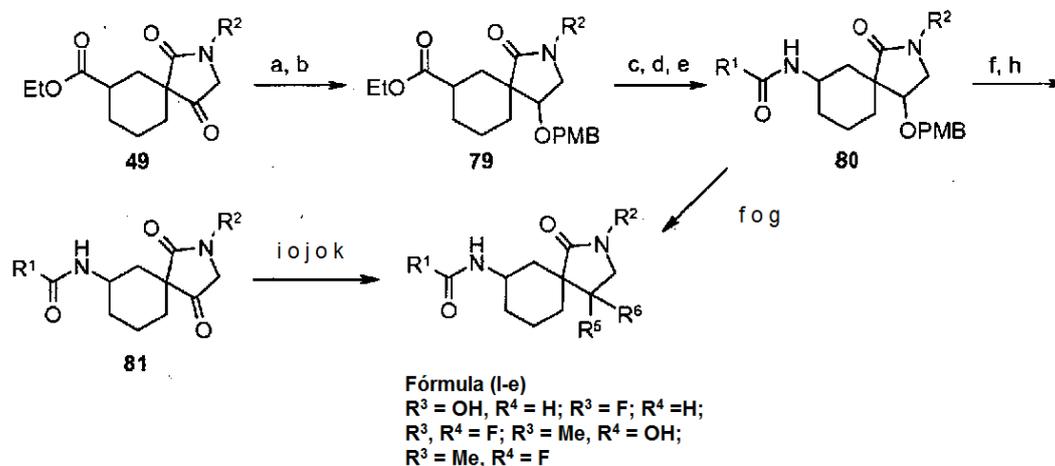
Esquema 19



a) NaBH_4 , THF; b) 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, 0 °C; c) HCl 4 M/dioxano, DCM; d) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, BOP, TEA, DCM; e) R^1COCl , TEA, DCM; f) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; g) PySO_3 , DMSO; h) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; i) DAST, DCM; j) MeMgBr , THF, 0 °C; k) MeMgBr , THF, 0 °C; l) DAST, DCM.

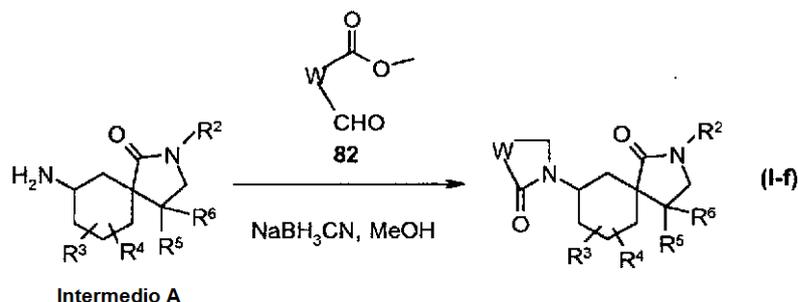
Un compuesto de fórmula (I-e) puede prepararse mediante los procesos indicados en el Esquema 20. La reducción del grupo carbonilo en el compuesto 49, seguido de la adición del grupo protector PMB usando procedimientos habituales (véanse, por ejemplo, las etapas a y b del Esquema 20), podrían dar el compuesto 79. La saponificación del compuesto 79, seguido de reordenamiento de Curtius y después amidación en condiciones habituales (véanse, por ejemplo, las etapas c, d y e del Esquema 20), podrían proporcionar el compuesto 80. La retirada de PMB usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa f del Esquema 20) podría dar un alcohol, tal como un compuesto de fórmula (I-e) donde R^5 es OH y R^6 es H. La fluoración de este alcohol usando condiciones habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de fórmula (I-e) donde R^5 es F y R^6 es H. La oxidación de este compuesto usando condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa h del Esquema 20) podría producir cetona 81. La fluoración de esta cetona en condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa i del Esquema 20) podría proporcionar un compuesto de fórmula (I-e) donde R^5 y R^6 son F. La reacción de Grignard del compuesto 81 con MeMgBr en condiciones habituales (véase, por ejemplo, la etapa j del Esquema 20) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de fórmula (I-e) donde R^5 es Me y R^6 es OH. La fluoración de este alcohol terciario usando procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría dar un compuesto de fórmula (I-e) donde R^5 es Me y R^6 es F. En cada caso del compuesto de fórmula (I-e), R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

Esquema 20



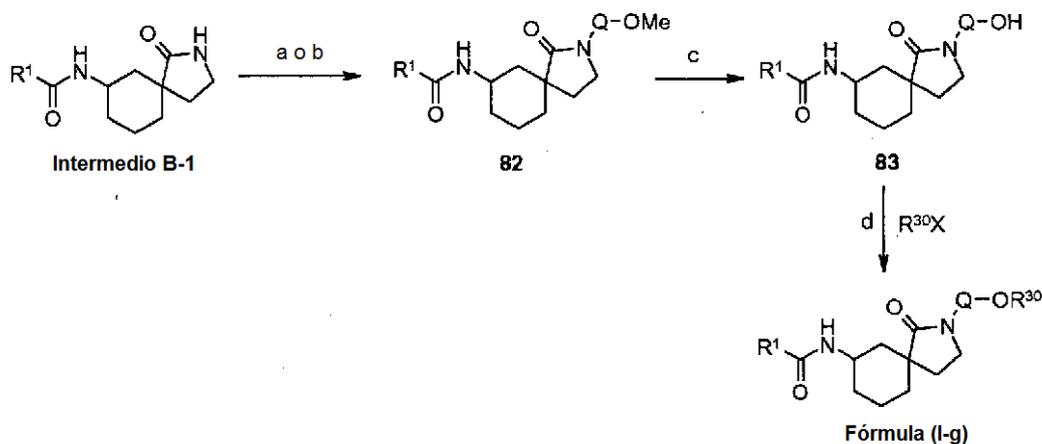
a) NaBH_4 , THF; b) 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 0 °C; c) LiOH, THF; d) 1) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; 2) HCl 6 M/ H_2O , después basicado con Na_2O_3 ; e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, BOP, TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; f) H_2 , Pd/C, EtOH, EtOAc; g) 1) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; 2) DAST, DCM; h) PySO_3 , DMSO; i) DAST, DCM; j) MeMgBr , THF, 0 °C; k) 1) MeMgBr , THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

Un compuesto de fórmula (I-f) puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 21**. La reacción del intermedio **A** con el compuesto **82** (W es un arilo o heteroarilo y CO₂Me y CHO están en los dos carbonos adyacentes de W) en condiciones de aminación reductora, tales como NaBH₃CN en MeOH, podría dar un compuesto de fórmula (I-f), donde R²-R⁶ son como se definen en el presente documento.

5 **Esquema 21**

Un compuesto de fórmula (I-g) puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 22**.

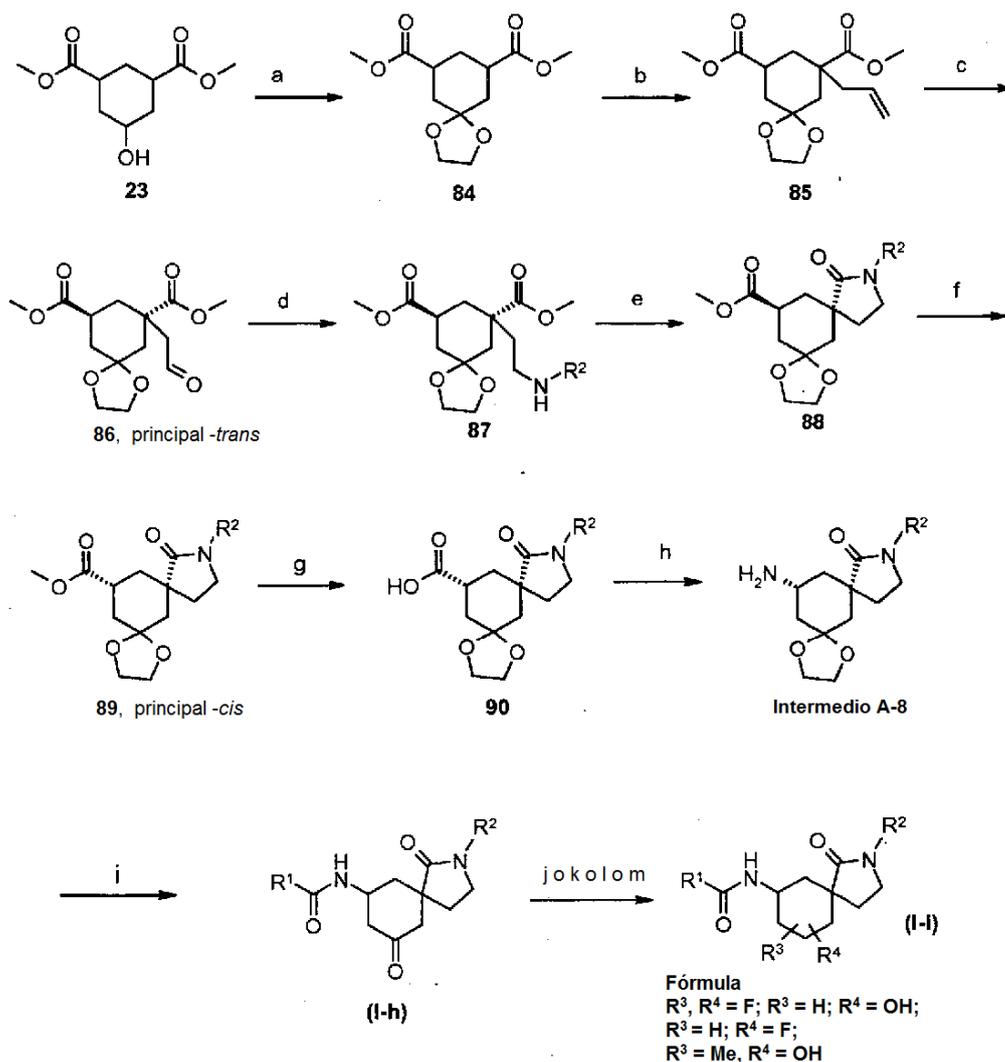
La *N*-arilación del intermedio **B-1** con X-Q-OMe (Q es un arilo o heteroarilo, X es como se ha definido anteriormente) usando acoplamiento cruzado asistido por cobre véase etapa a en el **Esquema 22**) o acoplamiento cruzado catalizado por paladio (véase etapa b en el **Esquema 22**) podrían dar el compuesto **82**. La desmetilación usando condiciones habituales, tales como BBr₃ en DCM, podría producir el compuesto **83**. La *O*-alquilación del compuesto **83** con R³⁰X en presencia de base, tal como Cs₂CO₃ en DMF, a temperatura elevada, podría proporcionar un compuesto de fórmula (I-g), donde R¹, R³⁰ y Q son como se definen en el presente documento.

Esquema 22

a) Cu, X-Q-OMe, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; **b)** X-Q-OMe, aducto de tris- (dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo, BINAP, Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; **c)** BBr₃, DCM; **d)** R³⁰X, Cs₂CO₃, DMF, calor.

Un compuesto de fórmula (I-i) puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 23**. La oxidación del alcohol **23** en su cetona correspondiente, seguido de protección de la cetona usando condiciones habituales proporciona el compuesto **84** (véase, por ejemplo, la etapa a del **Esquema 23**). La alquilación del compuesto **84** con bromuro de alilo en presencia de base (véase, por ejemplo, la etapa b del **Esquema 23**) podría producir el compuesto **85**. La oxidación del compuesto **85**, tal como oxonólisis (véase etapa c en el **Esquema 23**), podría proporcionar el aldehído **86**. La aminación reductora del **86** con R²NH₂ usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa d del **Esquema 23**), seguido de ciclación en condiciones básicas (véase, por ejemplo, la etapa e del **Esquema 23**), podría dar lactama **88**. En algunos casos (especialmente cuando R² es alquilo), la lactama **88** podría formarse en condiciones de aminación reductora. La *trans* lactama **88** puede epimerizarse en *cis* lactama **89** en condiciones básicas (véase, por ejemplo, la etapa f del **Esquema 23**). La saponificación, seguido de reordenamiento de Curtius y hidrogenación usando condiciones habituales (véanse, por ejemplo, las etapas g y h del **Esquema 23**) podría proporcionar el intermedio de amina **A-8**, que podría convertirse en la amida **I-h** haciéndola reaccionar con R¹CO₂H o R¹COCl, seguido de retirada del grupo protector de cetona en condiciones habituales, tales como la etapa i del

- 5 **Esquema 23.** La fluoración de la amida **I-h** en condiciones habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de fórmula **(I-i)** donde R^3 y R^4 son F. La reducción de la cetona de amida **I-h** usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa k del **Esquema 23**) podría dar un alcohol, tal como un compuesto de fórmula **(I-i)** donde R^3 es OH y R^4 es H. La fluoración de este alcohol usando procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría producir un compuesto de fórmula **(I-i)** donde R^3 es F y R^4 es H. La reacción de Grignard de la amida **I-h** con MeMgBr usando procedimientos habituales (véase, por ejemplo, la etapa 1 del **Esquema 23**) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de fórmula **(I-i)** donde R^3 es Me y R^4 es OH. En cada caso del compuesto de fórmula **(I-h e I-i)**, R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

Esquema 23

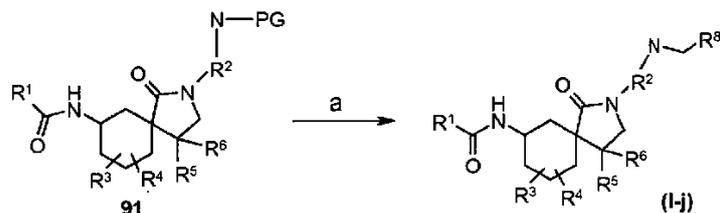
a) 1) Py-SO₃, DMSO; 2) HOCH₂CH₂OH, pTSA, tolueno, reflujo; b) i-Pr₂NH, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo, -78 °C a ta c) O₃, DCM, Me₂S; d) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; e) i-PrMgCl, THF, 0 °C; f) NaH, EtOH, 0 °C a reflujo o NaH, THF, rt; g) LiOH, THF; h) 1) DPPA, TEA, tolueno, de ta a 90 °C; 2) BnOH; 3) Pd/C, H₂, MeOH; i) 1) R¹COCl, TEA, DCM o R¹CO₂H, PyBOP, TEA, DCM; 2) THF, HCl, H₂O; j) DAST, DCM; k) NaBH₄ o Red-Al, THF; l) 1) NaBH₄ o Red-Al, THF; 2) DAST; m) RMgBr, THF

10

Un compuesto de fórmula **(I-j)** puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 24**. La retirada del grupo protector Boc del compuesto **91** usando procedimientos habituales (véanse, por ejemplo, las etapas a en el **Esquema 24**), seguido de la aminación reductora con el aldehído RCHO (R^6 : alquilo, alquilo cíclico, o H), y NaBH(OAc)₃ en CH₂Cl₂, podría dar un compuesto de fórmula **(I-j)**, donde R^1 - R^6 son como se definen en el presente documento.

15

Esquema 24



a) 1) HCl 4 M/dioxano donde PG es Boc; 2) R⁸CHO, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂

Sección Experimental

1. Métodos Generales

- 5 A menos que se indique específicamente lo contrario, los procedimientos experimentales se realizaron en las siguientes condiciones. Todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente (de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C) en una atmósfera de nitrógeno. La evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida o en un sistema de evaporación de disolventes de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Valley Cottage, NY, USA). El horno microondas utilizado fue el sintetizador Biotage Initiator™ (Charlottesville, VA, USA). La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina (TLC) o cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM), y los tiempos de reacción se dan únicamente a modo de ilustración. Se realizó cromatografía de Gel de Sílice en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, USA) con cartuchos de gel de sílice preempacados o se realizó sobre gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400). La estructura y la pureza de todos los productos se aseguró mediante al menos uno de los siguientes métodos analíticos: resonancia magnética nuclear (RMN) y CL-EM. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, USA) o en un Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA) usando el disolvente indicado. El desplazamiento químico (δ) se da en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz), y las abreviaturas usadas para la forma de señal son: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; a = ancho; etc. A menos que se indique lo contrario, se obtuvieron espectros de masas usando ionización por electronebulización (ENEM) tanto por un sistema Micromass® Platform II como un sistema Quattro micro (ambos de Waters Corp., Milford, MA, USA) y se indica (M+H).

Métodos Generales de CL-EM:

25 Método A: Fase móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y formiato amónico al 0,2 %; B) acetonitrilo. Gradiente: B al 20-85 % de 0 a 1,7 min, B al 85 % de 1,7 a 1,84 min, B al 85-100 % de 1,84 a 1,85 min, B al 100 % de 1,85 a 1,99 min, B al 100-20 % de 1,99 a 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Columna: Inertsil® ODS-3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μ m.

Método B: Fase móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y formiato amónico al 0,2 %; B) acetonitrilo. Gradiente: B al 30-90 % de 0 a 1,7 min, B al 90 % de 1,7 a 1,84 min, B al 90-100 % de 1,84 a 1,85 min, B al 100 % de 1,85 a 1,99 min, B al 100-20 % de 1,99 a 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μ m.

30 Método C: Fase móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y formiato amónico al 0,2 %; B) acetonitrilo. Gradiente: B al 10-85 % de 0 a 1,7 min, B al 85 % de 1,7 a 1,84 min, B al 85-100 % de 1,84 a 1,85 min, B al 100 % de 1,85 a 1,99 min, B al 100-20 % de 1,99 a 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μ m.

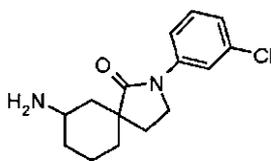
35 Método D: Fase móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y ácido acético al 0,2 %; B) acetonitrilo. Gradiente: B al 0-30 % de 0 a 1,3 minutos, B al 30-85 % de 1,3 a 1,7 min, B al 85 % de 1,7- 1,84 min, B al 85-100 % de 1,84 a 1,85 min, B al 100 % de 1,85 a 1,99 min, y B al 100-20 % de 1,99 a 2,00 min. Caudal: 5,0 ml/min. Columna: Inertsil® ODS-3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μ m.

40 Método E: Fase móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y formiato amónico al 0,2 %; B) acetonitrilo. Gradiente: B al 0-30 % de 0 a 1,3 minutos, B al 30-85 % de 1,3 a 1,7 min, B al 85 % de 1,7 a 1,84 min, B al 85-100 % de 1,84 a 1,85 min, B al 100 % de 1,85 a 1,99 min, y B al 100-20 % de 1,99 a 2,00 min. Caudal: 5,0 ml/min. Columna: Inertsil® ODS-3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μ m.

2. Preparación de Intermedios de la Invención

A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) y sus subsidiarias, y se usó sin purificación adicional.

Intermedio 1: 7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



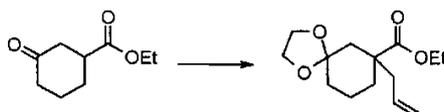
El Intermedio 1 se preparó mediante los procesos del **Esquema 3**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapas 1: Éster etílico del ácido 3-oxo-ciclohexanocarboxílico



- 5 En un matraz de fondo redondo se añadieron ácido 3-oxo-1-ciclohexanocarboxílico (3,85 g, 27,1 mmol), etanol (7,91 ml), ácido p-toluenosulfónico (0,097 g, 0,56 mmol) y tolueno (65,9 ml). La mezcla se calentó a reflujo con una trampa Dean-stark durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,61 g (100 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido 3-oxo-ciclohexanocarboxílico, en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

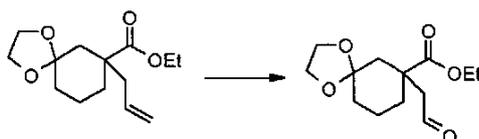
10 **Etapas 2: 7-Alil-1, éster etílico del ácido 4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico**



- 15 El residuo obtenido en la etapa 1 se disolvió en tolueno (100,0 ml). Se añadió 1,2-etanodiol (3,02 ml, 54,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con una trampa Dean-stark durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (20 ml x 2), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar 4,50 g (78 %) de cetona protegida, éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]diceno-7-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 4H), 2,58 (tt, J = 15,7, 3,8 Hz, 1H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,64 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

- 20 Después, en un matraz de fondo redondo se añadió y *N,N*-diisopropilamina (3,97 ml, 28,4 mmol) y THF (22,1 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadieron 1,6 M de *n*-butillitio en hexano (15,8 ml). La mezcla en bruto se agitó a 0 °C durante 30 min y después se enfrió a 20 °C, y se añadió gota a gota éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (4,50 g, 21,0 mmol) de la etapa 1. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se enfrió a 20 °C, y se añadió bromuro de alilo (2,00 ml, 23,1 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N (5 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,30 g (81 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido 7-alil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,64-5,74 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,82-3,99 (m, 4H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 2,08-2,16 (m, 2H), 1,76- 1,88 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,42 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08-1,16 (m, 1H).

Etapas 3: Éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico



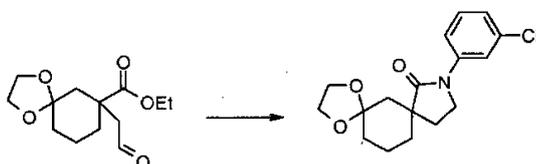
El compuesto del título se preparó mediante dos métodos de oxidación.

- 35 **Método 1: Oxidación con OsO₄ y NaIO₄:** Se disolvió éster etílico del ácido 7-alil-1,4-dioxa-espiro[4,5]diceno-7-carboxílico de la etapa 2 (2,00 g, 7,86 mmol) en THF (30,0 ml) y agua (12,0 ml). Se añadió tetraóxido de osmio (0,50 g, 1,97 mmol), seguido de la adición de peryodato sódico (4,00 g, 18,7 mmol). La mezcla en bruto se agitó a ta durante 4 h y se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se diluyó con

acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,0 g (50 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (dd, $J = 2,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,08-4,23 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 4H), 2,95 (dd, $J = 17,0, 1,6$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 17,1, 1,6$ Hz, 1H), 2,17 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,43-2,00 (m, 7H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Método 2: Ozonólisis: Se disolvió éster etílico del ácido 7-alil-1,4-dioxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 2 (4,1 g, 16 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución se enfrió a -78°C . Se burbujeó ozono generado con LG-7 (laboratorio CD, generador de ozono) a través de la solución durante 1,5 h hasta que la solución se volvió de color azul claro. Después, se burbujeó oxígeno a su través hasta que la solución se volvió incolora. Se añadió sulfuro de dimetilo (11 ml, 150 mmol) a -78°C . La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla en bruto se inactivó con agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,20 g (77 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

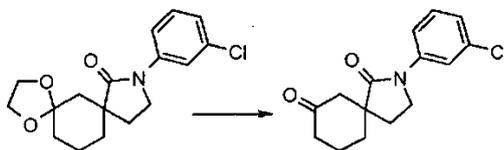
Etapa 4: 9-(3-cloro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona



El residuo obtenido en la etapa 3 (3,20 g, 12,5 mmol) se disolvió en THF (20,0 ml), se añadieron *m*-cloroanilina (1,58 ml, 15,0 mmol) y 1 gota de ácido acético. La mezcla en bruto se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,97 g, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, después se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaOH acuoso 1 N (10 ml), agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo en primer lugar con CH_2Cl_2 , después MeOH/ CH_2Cl_2 : 1/9) para proporcionar éster etílico del ácido 7-[2-(3-cloro-fenilamino)-etil]-1,4-dioxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (2,42 g, 53 %), en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,51 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,38-6,42 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,30 (dt, $J = 13,6, 1,9$ Hz, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 4H), 1,49 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,17-1,28 (m, 4H). IEN-EM m/z : 368 (M+H) $^+$.

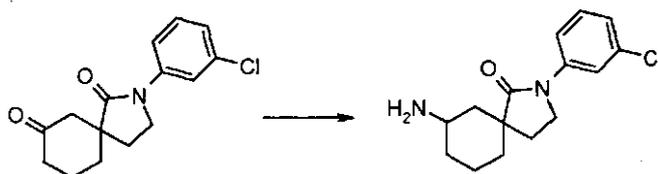
Este aceite (2,42 g, 6,58 mmol) se disolvió en THF anhidro (37,0 ml). La solución se enfrió a 0°C , se añadieron gota a gota 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (0,632 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, después se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,10 g (99 %) del compuesto del título, 9-(3-cloro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona, en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z : 322 (M+H) $^+$.

Etapa 5: 2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decano-1,7-diona



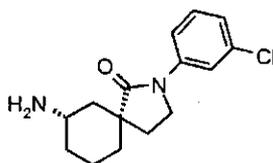
En un matraz de fondo redondo se añadió 9-(3-cloro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona de la etapa 4 (0,45 g, 0,84 mmol), THF (10,2 ml) y HCl acuoso 2 N (7,0 ml). Después de agitar a ta durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,38 g (97 %) del compuesto del título, 2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decano-1,7-dion, en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 2H), 2,73 (dd, $J = 13,9, 1,0$ Hz, 1H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,29 (dt, $J = 13,9, 1,7$ Hz, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,71-1,89 (m, 2H). IEN-EM m/z : 278 (M+H) $^+$.

Etapa 6: 7-Amino-2-metil-2-aza-espiro[4,5]decano-1-ona



En un matraz de fondo redondo se añadieron 2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decano-1,7-diona de la etapa 5 (0,38 g, 1,35 mmol), metanol (4,92 ml) y acetato amónico (1,25 g, 16,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,085 g, 1,35 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,35 g (94 %) del compuesto del título, 7-amino-2-metil-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona, en forma de un sólido de color blanco. El compuesto del título es una mezcla de dos diastereómeros (*trans/cis*: 5/2; con el método C de CL-EM, el primer pico con un TR de 0,80 min se asignó como *cis*, y el segundo pico un TR de 0,83 min se asignó como *trans*). IEN-EM m/z: 279 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 2: *cis*-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



El intermedio 2 se preparó mediante los procesos del **Esquema 4**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapa 1: Éster dietílico del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico



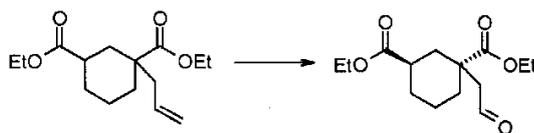
Se disolvió ácido 1,3-ciclohexanocarboxílico (60,0 g, 348,4 mmol, mezcla de *cis* y *trans*) en etanol (600 ml). Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a ta. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió a ta. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (1500 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado frío (400 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 77,4 g (97 %) del compuesto del título, éster dietílico del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,01 4,22 (m, 4 H), 2,67 (m, 1 H), 2,31 (t, J = 11,71 Hz, 1 H), 1,30 -2,25 (m, 8 H), ,20-1,31 (m, 6H).

Etapa 2: Éster dietílico del ácido 1-alil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



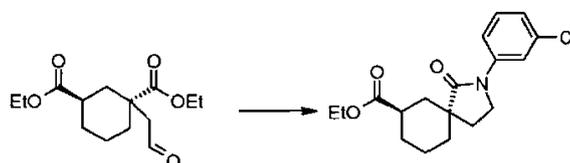
Se disolvió *N,N*-diisopropilamina (31,8 ml, 227 mmol) en THF anhidro (260 ml) y después se enfrió a -78 °C. Se añadió BuLi en THF (1,6 M, 141,9 ml, 227 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DMPU (97,7 ml, 810 ml), seguido de la adición de éster dietílico del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (37,0 g, 162 mmol) en THF (60 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después, se añadió bromuro de alilo (15,4 ml, 178 mmol). La mezcla se calentó lentamente a ta. Después de agitar a ta durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N enfriado con hielo, y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 43,5 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, éster dietílico del ácido 1-alil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,66-5,77 (m, 1H), 5,00-5,06 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 4H), 2,50 1,31 (m, 11H), 1,30 (m, 6H).

Etapa 3: Éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-Oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



Se disolvió éster dietílico del ácido 1-allyl-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 2 (38,0 g, 140 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y MeOH (50 ml) y después se enfrió a -78°C . Se burbujó ozono a través de la solución durante 6 h, después se burbujó nitrógeno a su través de durante 20 min. Se añadió gota a gota sulfuro de dimetilo (104 ml, 1,4 mol) a -78°C . La mezcla se calentó hasta ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 85:15 a 80:20) para dar 12,4 g (32 %) del compuesto del título, éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (dd, $J = 2,40$ y $1,60$ Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,10 (c, $J = 7,20$ Hz, 2H), 2,70 2,48 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 1,22 (m, 10H). IEN-EM m/z: 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

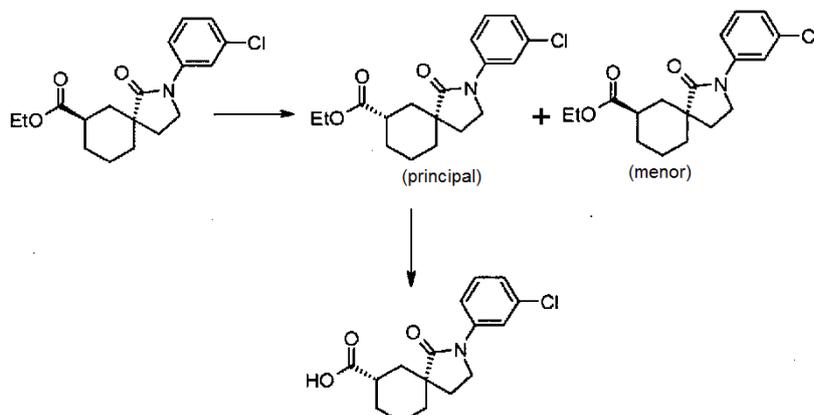
Etapas 4: Éster etílico del ácido *trans*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico



En un matraz de fondo redondo se añadió éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 3 (9,63 g, 35,6 mmol), 1,2-dicloroetano (109 ml), *m*-cloroanilina (4,15 ml, 39,2 mmol) y ácido acético (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (9,00 g, 42,5 mmol). Después de agitar a ta durante 1 semana, la reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3-cloro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (3,20 g, 23 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,40 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,08-4,19 (m, 4H), 3,74 (s a, 1H), 3,07-3,15 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,70-2,01 (m, 4H), 1,13-1,35 (m, 10H). IEN-EM m/z: 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

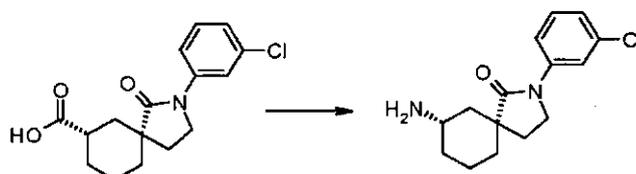
Este intermedio se disolvió en THF (68,0 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 6,28 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N enfriado con hielo y se diluyó con acetato de etilo (60,0 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,80 g (100 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido *trans*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,3, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 7,9, 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,12 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1H), 1,65-2,04 (m, 6H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H). IEN-EM m/z: 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 5: Ácido *m*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico



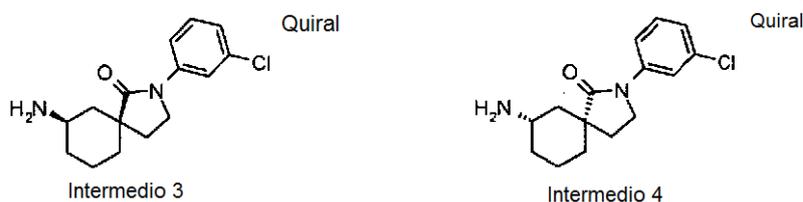
Se enfrió etanol anhidrido (150 ml) a 0 °C, y se añadió hidruro sódico (0,68 g, 16,7 mmol). Después de que la mezcla se volviera transparente, se añadió éster etílico del ácido *trans*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 4 (2,80 g, 8,34 mmol) en etanol anhidro (10,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. Se observaron dos picos con el mismo m/z (336) en CL-EM (método B): El nuevo pico con TR de 1,22 min se asignó como diastereómero *cis*, mientras el pico con TR de 1,33 min fue el material de partida, diastereómero *trans*. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y su pH se ajustó a 2 con HCl acuoso 2 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el éster *cis* deseado en forma de un sólido de color blanco, que después se disolvió en THF (30,0 ml) y agua (30,0 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,50 g, 83,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl acuoso 2 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,04 g (41 %) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 308 (M+H)⁺. IEN-EM m/z: 306 (M-H)⁺.

Etapa 6: *cis*-7-Amino-2-metil-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



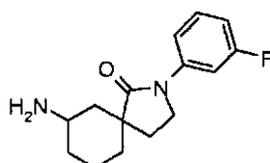
Se disolvió ácido *cis*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 6 (1,04 g, 3,41 mmol) en tolueno (17,9 ml), se añadió trietilamina (0,571 ml, 4,09 mmol), seguido de la adición de azida difenilfosfónica (0,809 ml, 3,75 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, y después se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en HCl acuoso 6 N enfriado con hielo (5,69 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, la fase acuosa se separó. Se añadió HCl acuoso (1 M, 10,0 ml) en la fase orgánica la mezcla se agitó durante 10 min, y la fase acuosa se separó. La fase acuosa combinada se basificó con Na₂CO₃ sólido a pH 9, y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con RP-HPLC (Gradiente: acetonitrilo en agua, 15-95 % en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 77 ml/min. Aditivo de fase móvil: 10 mM de hidróxido de amonio. Columna: Xbridge Prep C18 OBD (Waters Corp., Milford, MA, USA), 19 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) para proporcionar 0,420 g (44 %) del compuesto del título, *cis*-7-amino-2-metil-1-aza-espiro[4,5]decan-1-ona, en forma de un sólido de color blanco CL/EM (método C): TR: 0,79 min; IEN-EM m/z: 279 (M+H)⁺.

30 Intermedios 3 y 4: (5*R*,7*S*)-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona y (5*S*,7*S*)-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



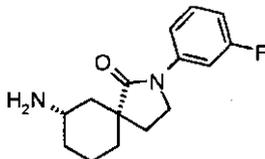
El intermedio racémico 2 (diastereómero *cis*) (42,0 mg) se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak® OD (Diacel Chemical Industries, Inc., Osaka, Japón), 250 x 20 mm; fase móvil: isopropanol al 20 %, hexano al 80 %; caudal: 14 ml/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico (TR: 15,1 min) de la HPLC quiral se asignó como (5*R*,1*R*)-7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (140 mg), y el segundo pico (TR: 20,7 min) de la HPLC quiral se asignó (5*S*,7*S*)-7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (120 mg).

Intermedio 5: 7-Amino-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



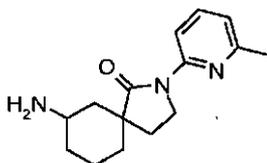
5 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos para el intermedio 1, el intermedio 5 se preparó a partir de 12,5 mmol de éster etílico del ácido 7-(2-Oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico y 15,0 mmol de 3-fluoroanilina; se obtuvieron 1,30 g del compuesto del título en bruto. El compuesto del título es una mezcla de diastereómero *cis* y *trans* (CL-EM (método C): TR 0,70 min (*cis*) y 0,73 min (*trans*); *cis/trans*: 1/2; pureza (*cis* + *trans*) (UV₂₅₄): 94 %). IEN-EM m/z: 263 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 6: *cis*-7-Amino-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



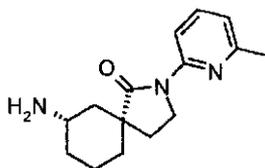
10 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 2, el intermedio 6 se preparó a partir de 49,9 mmol de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico y 59,9 mmol de *m*-fluoroanilina. Como sólo se usó una porción de un intermedio para la síntesis del compuesto del título, no se proporcionan ni la cantidad ni el rendimiento obtenidos del compuesto del título. CL-EM (método C): TR: 0,70 min (*cis*); pureza (UV₂₅₄): 95 %. IEN-EM m/z: 263 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 7: 7-Amino-2-(6-metil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



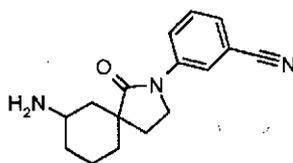
15 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en intermedio 1, el intermedio 7 se preparó a partir de 3,55 mmol de éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico y 3,91 mmol de 2-amino-6-metilpiridina. CL-EM (método D): TR: 0,84 min (*cis* y *trans* en un pico). IEN-EM m/z: 260 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 8: *cis*-7-Amino-2-(6-metil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona



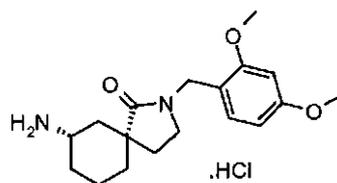
20 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en intermedio 2, el intermedio 8 se preparó a partir de 3,55 mmol de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico y 3,91 mmol de 2-amino-6-metilpiridina. CL-EM (método D): TR: 0,66 min; IEN-EM m/z: 260 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 9: *cis*-7-Amino-2-(3-ciano-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

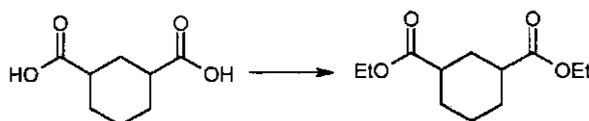


25 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en intermedio 1, el intermedio 9 se preparó a partir de 1,66 mmol de éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7-carboxílico y 1,99 mmol de 3-amino-benzonitrilo, CL-EM (método A): se observaron dos picos con TR de 0,40 min (*cis*) y 0,44 min (*trans*) respectivamente. IEN-EM m/z: 270 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

30

Intermedio 10: Sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

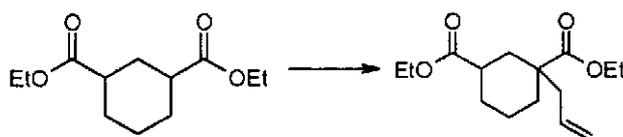
El intermedio 10 se preparó mediante los procesos del **Esquema 4**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapa 1: Éster dietílico del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico

5

A una solución de ácido 1,3-ciclohexanocarboxílico (340 g, 2,0 mol, mezcla de isómeros *cis/trans*) en etanol (3,5 l), se añadió le gota a gota ácido sulfúrico (conc., 53 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se trató con NaOH acuoso frío hasta pH 9. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (466 g, cuant.) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

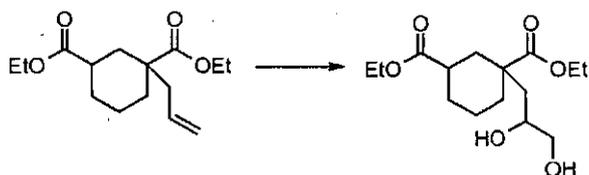
10

Etapa 2: Éster dietílico del ácido 1-alil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

15

A una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (272 ml, 1,94 mol) en THF anhidro (1,4 l) se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,21 l, 1,94 mol) durante el periodo de una hora y 20 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió gota a gota DMPU (834 ml, 6,92 mol), seguido de la adición de la solución de éster dietílico del ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (316 g, 1,38 mol) en THF (400 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 horas, y después se añadió bromuro de alilo (132 ml, 1,52 mol). La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con HCl acuoso enfriado con hielo (1 N, 1 l), se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua (4 x 1,5 l) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 371 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

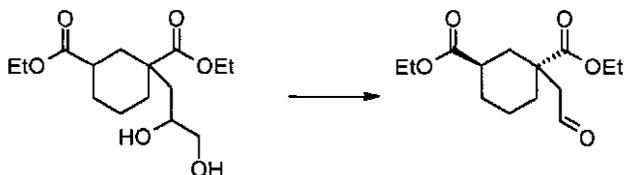
20

Etapa 3: Éster dietílico del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

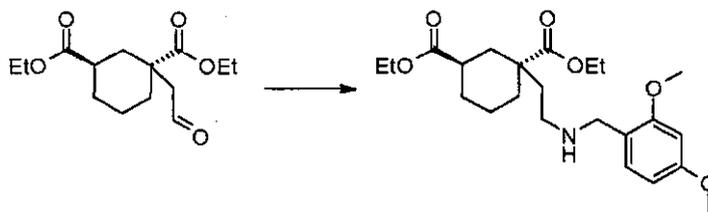
25

A una solución de éster dietílico del ácido 1-alil-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 2 (250 g, 0,93 mol) en *t*-butanol (2,3 l) y agua (2,3 l) se le añadió ferricianuro potásico (920 g, 2,79 mol), carbonato potásico (386 g, 2,79 mol), osmiato potásico dihidrato (4,75 g, 13 mmol) y quinuclidina (0,073 g, 7,0 mmol). La solución de color oscuro resultante se agitó a ta durante una noche y después se inactivó con la adición en porciones de sulfito sódico (1,05 kg, 8,37 mol). Después de dilución con acetato de etilo, se extrajo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (224 g) se usó en la siguiente etapa sin demora y sin purificación adicional.

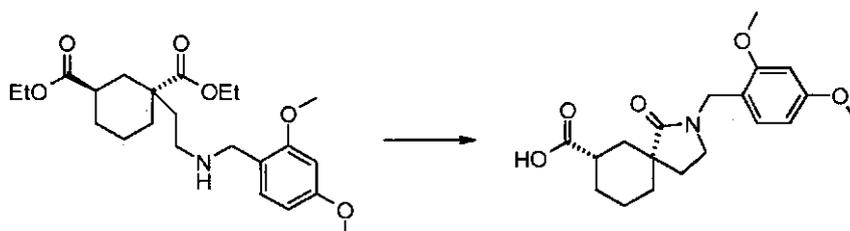
30

Etapa 4: Éster dietílico del ácido *trans*-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

5 A una solución de éster dietílico del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 3 (224 g, 0,74 mol) en THF (0,74 l), se le añadió *t*-butanol (1,48 l) y agua (1,48 l), bicarbonato sódico (560 g, 6,66 mol), seguido de la adición en porciones de peryodato sódico (475 g, 2,22 mol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a ta durante dos horas. El sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de sulfito sódico, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar 87 g (35 %, rendimiento combinado de etapas 1 y 2) del compuesto del título en forma de un aceite espeso.

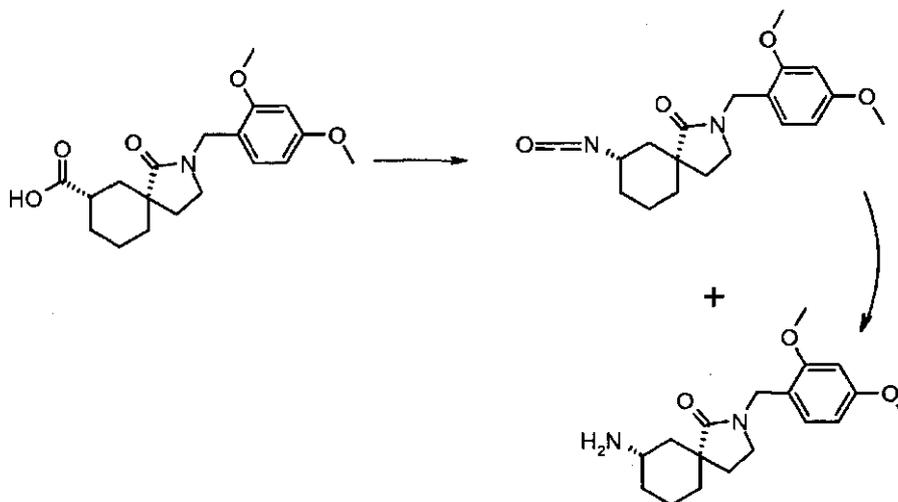
Etapa 5: Éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

15 A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 4 (89,0 g, 329 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (59,4 ml, 395 mmol) en 1,2-dicloroetano (659 ml) se le añadió ácido acético (3,80 ml, 65,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (102,8 g, 461 mmol) y se agitó de nuevo a ta durante 2,5 horas. La mezcla se inactivó con hielo picado, se diluyó con diclorometano y se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Disolvente: metanol al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 58,2 g (42 %) del compuesto del título, éster dietílico del ácido 1-[2-(3,5-dimetoxibencilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,07 7,21 (m, 1 H), 6,34 6,60 (m, 3 H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,68 3,91 (m, 8 H), 2,50 2,79 (m, 2 H), 2,27 2,50 (m, 2 H), 2,15 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 1,97 (s, 2 H), 1,55 1,95 (m, 4 H), 1,00-1,45 (m, 8 H).

Etapa 6: Ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico

25 A etanol (0,7 l) refrigerado (0 °C) se le añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 16,2 g, 406 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min para obtener una solución transparente. Después, se añadió lentamente una solución de éster dietílico del ácido 1-[2-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 5 (57,0 g, 135 mmol) en etanol (0,7 l) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida a ta y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución 1 N de HCl. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente: metanol al 10 % en diclorometano) para producir 20,0 g (43 %) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 7,13 (m, 1 H), 6,29 6,56 (m, 2 H), 4,21 4,56 (m, 2 H), 3,79 (d, J = 5,1 Hz, 6 H), 2,82 3,33 (m, 2 H), 1,28-2,51 (m, 11 H).

35

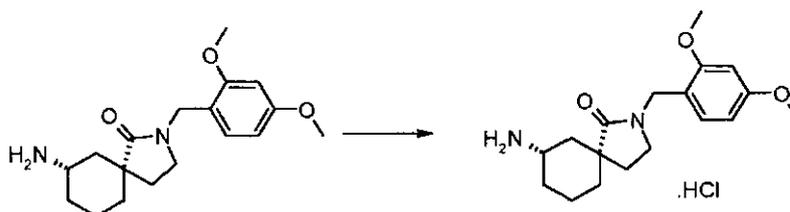
Etapas 7: *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

5 A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico de la etapa 6 (20,0 g, 57,6 mmol) en tolueno (290 ml) se le añadió trietilamina (9,63 ml, 69,1 mmol), seguido de la adición de difenil fosforilazida (13,7 ml, 63,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se calentó a 90 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con la adición lenta de HCl (6 N, 50 ml) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua y se separaron dos fases. La fase acuosa se enfrió a 0 °C, se neutralizó con una solución acuosa al 40 % de KOH a pH ~7, después se basificó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 4,3 g de

10 *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona en bruto. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La RMN del residuo resultante (35 g) mostró que era *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isocianato-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (contaminada con DPPA), que no se hidrolizó. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 1,97 (m, 10 H), 2,65 3,14 (m, 3 H), 3,68 3,82 (m, 6 H), 4,20 (d, 1 H), 4,39 4,52 (m, 1 H), 6,17 6,54 (m, 2 H), 6,83 7,09 (m, 1 H).

15 A una solución de *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isocianato-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (34,8 g, contaminado con DPPA) en THF (313 ml) se le añadió una solución de HCl (6 N, 103 ml) y se agitó a ta durante 14 horas. Después de enfriar a 0 °C, se basificó con KOH (40 %, hasta pH ~9) y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Combinada con el residuo obtenido previamente de la fase acuosa, se purificó por cromatografía usando metanol al 10 % en diclorometano para obtener 11,2 g (61 %) del compuesto del título, en forma

20 de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 2,10 (m, 10 H), 2,67 (t, J = 1 1,33 Hz, 1 H), 2,94 3,25 (m, 2 H), 3,71 3,84 (m, 6 H), 4,42 (s, 2 H), 6,26 6,59 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,21 Hz, 1 H)

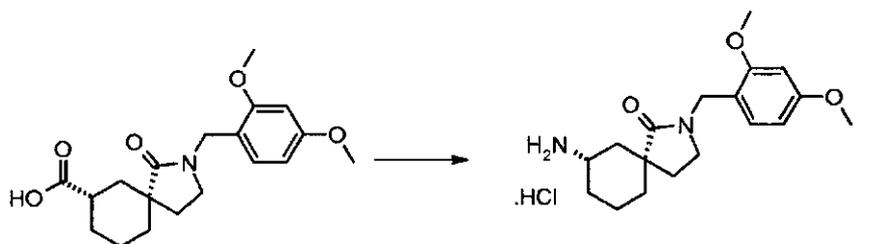
Etapas 8: Sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

25 A una solución de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de base libre de la etapa 8 (11,16 g, 35,04 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de HCl (4 M en dioxano, 25 ml) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La suspensión de color blanco resultante se concentró a presión reducida a ~ 25-30 °C. El sólido de color blanco se secó a presión reducida durante 18 horas a temperatura ambiente para proporcionar 12,73 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSCM₆): δ 1,09 2,21 (m, 10 H), 2,83 3,33 (m, 3 H), 3,75 (d, J = 5,46 Hz, 6 H), 4,27 (s, 2 H), 6,48 (dd, J = 8,39, 2,15 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,20 Hz, 1 H). EM: m/z 319,13 (M+H)⁺. Análisis elemental: calculado para C₁₈H₂₆N₂O₃·HCl·1,0,5H₂O C, 59,41; H, 7,76; N, 7,70, Encontrado: C, 59,41; H, 7,84; N, 17,81.

30

Etapas 7b: Sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

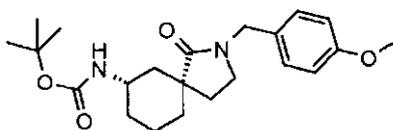
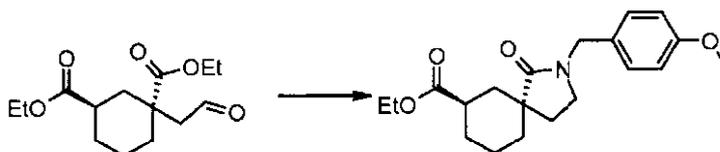
Como alternativa, la Etapa 7 puede realizarse como se describe a continuación, que elimina la Etapa 8.



5 A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico de la etapa 6 (20,0 g, 57,6 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió trietilamina (9,63 ml, 69,1 mmol), seguido de la adición de difenil fosforilazida (12,4 ml, 57,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y se vertió en HCl acuoso 6 N enfriado con hielo (120 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El sólido formado se filtró, se lavó con tolueno (50 ml x 2) y se secó en un horno para proporcionar 16,6 g (81 %) del compuesto del título sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSCM;): δ 6,91 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J = 8,39, 2,15 Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,75 (d, J = 5,46 Hz, 6 H), 2,83 3,33 (m, 3 H), 1,09 2,21 (m, 10 H). IEN-EM m/z: 319,13 (M+H)⁺. Análisis elemental: calculado para C₁₈H₂₆N₂O₃·HCl·0,5H₂O C, 59,41; H, 7,76; N, 7,70, Encontrado: C, 59,41; H, 7,84; N, 17,81. La fase acuosa del filtrado se enfrió a 0 °C, se neutralizó con K₂CO₃ sólido a pH 7, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,4 g de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de base libre. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,26 6,59 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,71 3,84 (m, 6 H), 2,94 3,25 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 0,94 2,10 (m, 10 H). IEN-EM m/z: 319,13 (M+H)⁺.

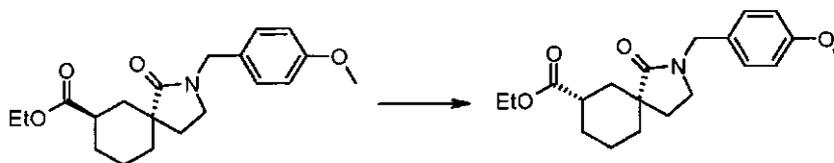
10

15

Intermedio 11: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico**20 Etapa 1: Éster etílico del ácido *trans*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico**

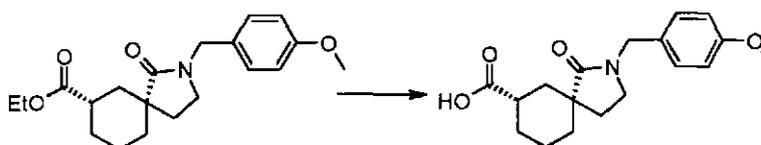
25 A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 4 para el intermedio 10 (4,36 g, 16,1 mmol) y 4-metoxibencilamina (2,32 g, 16,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,13 g, 24,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado frío. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó secuencialmente con HCl 1 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,10 g (91,6 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido *trans*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (tt, J = 3,9, 10,9 Hz, 1H), 3,07-3,15 (m, 2H), 1,31-2,08 (m, 10H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H). IEN-EM m/z: 346 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

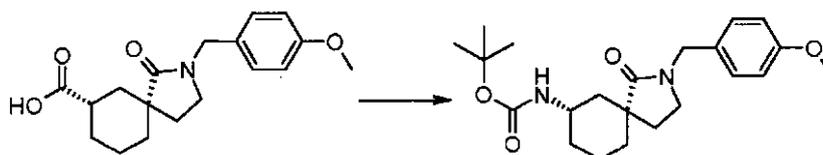
Etapa 2: Éster etílico del ácido *cis*-2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido *trans*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 2 (5,10 g, 14,74 mmol) en etanol anhidro (80 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral; 0,968 g). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos) para dar 2,56 g (46 %) del compuesto del título, éster etílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,32 (tt, J = 3,4, 12,6 Hz, 1H), 1,62-2,01 (m, 7H), 1,29-1,52 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H). IEN-EM m/z: 346 (M+H)⁺.

La fase acuosa se acidificó a ~pH 2 con HCl 1 N, se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 0,79 g (15 %) de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico en forma de una mezcla de dos diastereómeros.

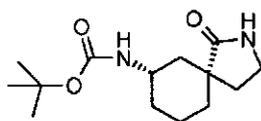
Etapa 3: Ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 2 (1,76 g, 5,10 mmol) en THF (45 ml) se le añadió 1,0 M de LiOH en agua (15 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y el THF se evaporó a presión reducida. La fase acuosa restante se lavó con éter etílico (20 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 1 N. Los precipitados resultantes se filtraron, se lavaron con agua (3 x), y se secaron a presión reducida para dar 1,4 g (87 %) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,36 (tt, J = 3,4, 12,4 Hz, 1H), 1,63-2,06 (m, 7H), 1,29-1,55 (m, 3H). IEN-EM m/z: 318 (M+H)⁺.

Etapa 4: Éster *terc*-butílico del ácido [*cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico

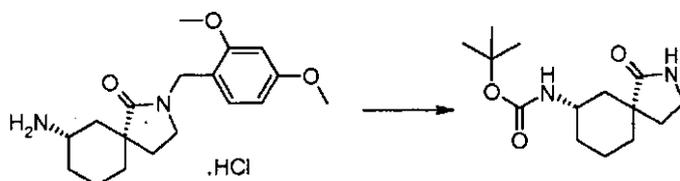
Se disolvió ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 3 (0,510 g, 1,61 mmol) en tolueno (20,0 ml). Se añadió trietilamina (0,246 ml, 1,77 mmol), seguido de la adición de azida difenilfosfónica (0,381 ml, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a ta, se añadió alcohol *terc*-butílico (6,15 ml, 64,3 mmol) y después la mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 30/70) para proporcionar 0,50 g (80 %) del compuesto del título, éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,71 (s a, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s a, 1H), 3,07-3,18 (m, 2H), 1,35-1,98 (m, 18H), 1,13-1,22 (m, 1H). IEN-EM m/z: 389 (M+H)⁺.

Intermedio 12: éster *terc*-butílico del ácido (*cis*-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico



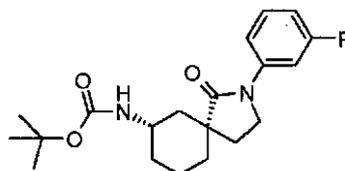
En un matraz de fondo redondo se añadió éster *terc*-butílico del ácido [cis-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico (intermedio 11) (0,500 g, 1,29 mmol) y acetonitrilo (25 ml). Se añadió nitrato amónico de cerio (2,12 g, 3,86 mmol) en agua (10,0 ml). La mezcla en bruto se agitó a ta durante un día y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1) para proporcionar 0,252 g (73 %) del compuesto del título, éster *terc*-butílico del ácido *cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,31 (s a, 1H), 4,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,48-3,60 (s a, 1H), 3,27-3,38 (m, 2H), 1,92-2,16 (m, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,43-1,60 (m, 12H), 1,08-1,30 (m, 12H). IEN-EM m/z: 269 (M+H)⁺.

El intermedio 12 también se preparó de la siguiente manera:



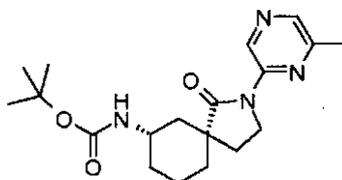
En un matraz de fondo redondo se añadió sal HCl de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de la etapa 8 para el intermedio 10 (3,00 g, 8,46 mmol, intermedio 10) y ácido trifluoroacético (10,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, y después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces para retirar exceso de ácido trifluoroacético. El residuo resultante se disolvió en THF (20,0 ml), di-*terc*-butildicarbonato (2,03 g, 9,30 mmol) y trietilamina (3,53 ml, 25,4 mmol) se añadieron. Después de agitar a ta durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título CL-EM (método C): TR: 0,94 min. IEN-EM m/z: 269 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 13: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (*cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico (0,036 g, 0,13 mmol, intermedio 12), 3-fluoroyodobenceno (0,030 g, 0,13 mmol), yoduro de cobre (I) (0,013 g, 0,067 mmol), carbonato potásico (0,037 g, 0,27 mmol) y *N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (0,012 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml, 26 mmol) se calentó mediante microondas (Biotage) a 160 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a ta y se pasó a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (hexano/acetato de etilo: 1/1) para proporcionar 0,030 g (62 %) del compuesto del título, éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (dt, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 3,58 (s a, 1H), 1,95-2,22 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,12-1,23 (m, 1H). IEN-EM m/z: 363 (M+H)⁺.

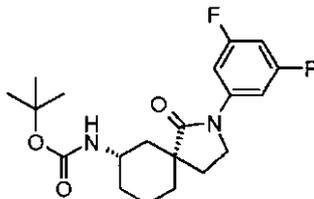
Intermedio 14: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il)-carbámico



35

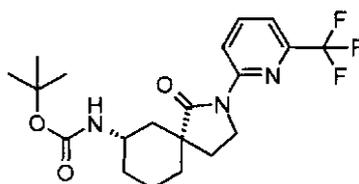
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos para el intermedio 13, el intermedio 14 se preparó a una escala de reacción de 0,28 mmol a partir del intermedio 12 y 2-cloro-6-metilpirazina y se obtuvieron 0,040 g (40 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90-4,05 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,96-2,22 (m, 3H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,47-1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,17 (cd, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 361 (M+H)⁺.

Intermedio 15: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico



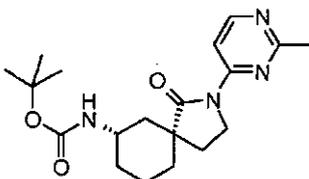
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos para el intermedio 13, el intermedio 15 se preparó a una escala de reacción de 0,47 mmol a partir del intermedio 12 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno y se obtuvieron 0,030 g (17 %) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 2H), 6,59 (tt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68-3,79 (m, 2H), 3,58 (s a, 1H), 1,96-2,24 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,40-1,68 (m, 13H), 1,17 (cd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 381 (M+H)⁺.

Intermedio 16: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-[1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico



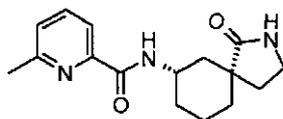
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos para el intermedio 13, el intermedio 16 se preparó a una escala de reacción de 0,34 mmol a partir del intermedio 12 y 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina. CL-EM (Método C): TR: 1,66 min; IEN-EM m/z: 414 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 17: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico

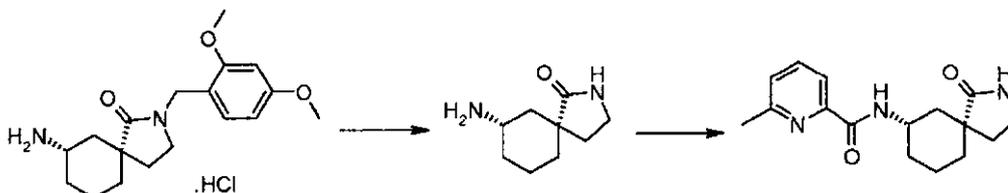


El intermedio 17 se preparó mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

Una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,192 g, 1,49 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (*cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-carbámico (0,40 g, 1,49 mmol, intermedio 12), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,154 g, 0,149 mmol), dicarbonato de cesio (0,680 g, 2,09 mmol) y BINAP racémico (0,278 g, 0,447 mmol) en tolueno (5,0 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexano) para dar 0,318 g (59 %) del compuesto del título, éster *terc*-butílico del ácido *cis*-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]carbámico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,92-4,13 (m, 2H), 3,58 (s a, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,97-2,17 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,47-1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,11-1,22 (m, 1H). IEN-EM m/z: 361 (M+H)⁺.

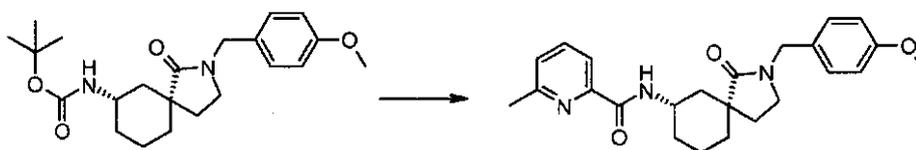
Intermedio 18: (1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico

Ruta 1: El intermedio 18 se preparó mediante los procesos del **Esquema 10**, más arriba, de la siguiente manera:



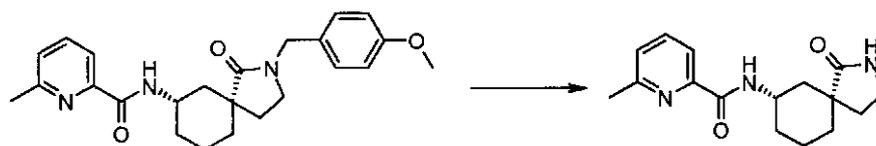
- 5 En un matraz de fondo redondo se añadió sal HCl de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de la etapa 8 para el intermedio 10 (2,00 g, 5,64 mmol, intermedio 10) y ácido trifluoroacético (8,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces para retirar el exceso de ácido trifluoroacético. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (40,0 ml), ácido 6-metilpicolínico (0,773 g, 5,64 mmol) y se añadieron BOP (2,49 g, 5,64 mmol) y trietilamina (3,93 ml, 28,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 80/20) para proporcionar 1,23 g (76 %) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM m/z: 288 (M+H)⁺.

- 15 **Ruta 2:** El intermedio 18 también se preparó mediante los procesos del **Esquema 11**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapas 1: [2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico

- 20 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido [*cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico (0,50 g, 1,29 mmol, intermedio 11) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) y se añadió HCl 4 M /dioxano (3,2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20,0 ml), ácido 6-metilpicolínico (0,176 g, 1,29 mmol) y se añadieron BOP (0,569 g, 1,29 mmol) y trietilamina (0,538 ml, 3,86 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 3/7) para proporcionar 0,48 g (91 %) del compuesto del título, [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 6,80-6,84 (m, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 3,98- 4,08 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,91-2,09 (m, 3H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,29-1,58 (m, 3H). IEN-EM m/z: 408 (M+H)⁺.

- 30 **Etapas 2: (1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico**

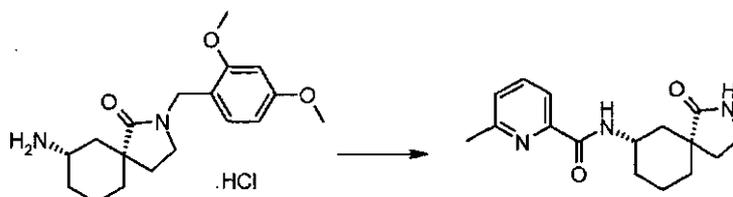


- 35 En un matraz de fondo redondo se añadió [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico de la etapa 1 (0,480 g, 1,18 mmol), acetonitrilo (18,3 ml) y nitrato amónico de cerio (1,94 g, 3,53 mmol) en agua (7,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante un día y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,210 g

(61 %) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,70 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,48-1,64 (m, 3H), 1,30-1,38 (m, 1H). IEN-EM m/z: 288 (M+H)⁺.

5

Ruta 3: El Intermedio 18 también se preparó a partir de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetiloxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (intermedio 10).



A una solución de sal HCl de 7-amino-2-(2,4-dimetiloxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de la etapa 8 para el intermedio 10 (0,20 g, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ (9,37 ml) se le añadieron ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (0,095 g, 0,691 mmol) y PyBOP (0,360 g, 0,691 mmol), seguido de trietilamina (0,306 ml, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se transfirió a un embudo de decantación de 125 ml con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50 % en cloruro de metileno) para dar [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, que después se calentó en TFA (0,537 ml) a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar 0,15 g (83 %) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 288 (M+H)⁺.

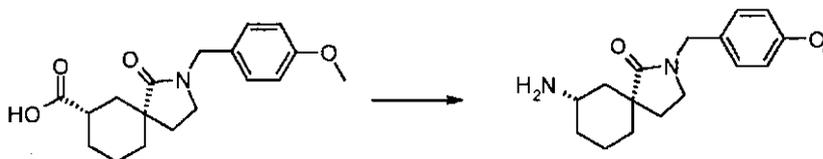
10

15

20

Ruta 4: El Intermedio 18 también se preparó mediante los procesos del **Esquema 11**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapas 1: *cis*-7-Amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

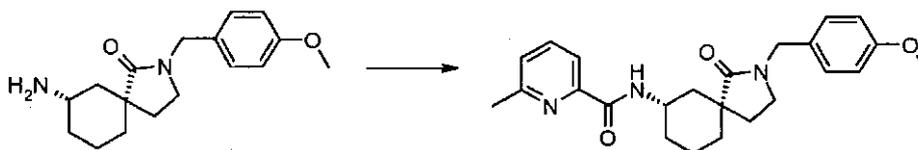


25

Se disolvió ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico de la etapa 3 para el intermedio 11 (1,52 g, 4,79 mmol) en tolueno (22,0 ml). Se añadió trietilamina (0,801 ml, 5,75 mmol), seguido de la adición de azida difenilfosfónica (1,14 ml, 5,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió lentamente a 6,0 M de HCl enfriado con hielo en agua (8,0 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a ta durante 1 h. La fase acuosa se separó, se diluyó con agua (50 ml) y se basificó con Na₂CO₃ sólido a pH 10. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1,38 g del compuesto del título, *cis*-7-amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,83-2,98 (a, 1H), 1,25-1,94 (m, 10 H). IEN-EM m/z: 289 (M+H)⁺.

30

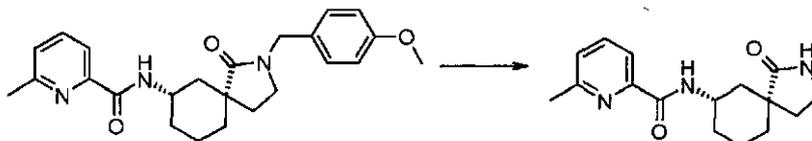
Etapas 2: [2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



A una solución de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetiloxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona de la etapa 1 (675 mg, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (34,9 ml) se le añadió ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico (353 mg, 2,57 mmol) y PyBOP (1,34 g, 2,57 mmol), seguido de trietilamina (1,14 ml, 8,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después

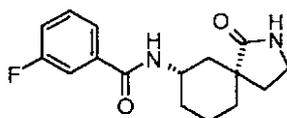
se transfirió a un embudo de decantación de 125 ml con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por un sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente:(acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos durante 10 min, después acetato de etilo al 50 % en hexanos durante 20 min) para dar 0,62 g (65 %) del compuesto del título, [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,64- 2,14 (m, 7H), 1,30-1,56 (m, 3H). IEN-EM m/z: 408 (M+H)⁺.

Etapa 3: ((5S,7S)-1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 18 en la ruta 2 (etapa 2), el intermedio 18 también se preparó a una escala de reacción de 1,52 mmol a partir de [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico de la ruta 4 (etapa 2) y se obtuvieron 0,37 g (55 %) del compuesto del título mediante un sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 4 g; gradiente: MeOH del 0 al 10 % con NH₃ 2 N en DCM durante 8 min, después MeOH al 10 % con NH₃ 2 N en DCM durante 8 min). IEN-EM m/z: 288 (M+H)⁺.

Intermedio 19: *cis*-3-Fluoro-*N*-((5S,7S)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida

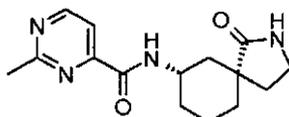


Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 1 para el intermedio 18, el intermedio 19 se preparó a una escala de reacción de 1,19 mmol a partir del intermedio 10 y ácido 3-fluorobenzoico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 10/1) para proporcionar 0,145 g (42 %) del compuesto del título. CL-EM (método C): TR: 0,86 min; IEN-EM m/z: 291 (M+H)⁺.

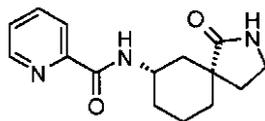
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 2 para el intermedio 18, el intermedio 19 también se preparó a partir de 0,643 mmol de éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico y 0,643 mmol de ácido 3-fluorobenzoico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s a, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,13- 7,19 (m, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,97- 2,04 (m, 1H), 1,39-1,93 (m, 8H). IEN-EM m/z: 291 (M+H)⁺.

Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 3 para el intermedio 18, el intermedio 19 también se preparó a partir de 2,82 mmol del intermedio 10 y 2,82 mmol de ácido 3-fluorobenzoico. CL-EM (método C): TR: 0,86 min; IEN-EM m/z: 291 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

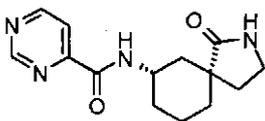
Intermedio 20: (1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



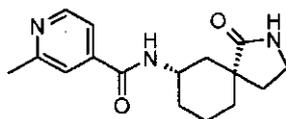
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 1 para el intermedio 18, el intermedio 20 se preparó a una escala de reacción de 2,82 mmol a partir del intermedio 10 y ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, y se purificó con un sistema de purificación RP-HPLC (Gradiente: acetonitrilo en agua, 12-95 % en 3,5 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 18-42 % de acetonitrilo se usó entre 0,6-3,1 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato amónico. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences, Tokyo, Japón)) para proporcionar 0,330 g (41 %) del compuesto del título. CL-EM (método C): TR: 0,63 min; IEN-EM m/z: 289 (M+H).

Intermedio 21: (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico

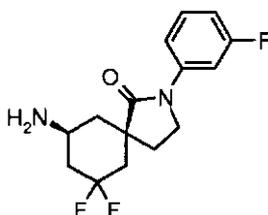
5 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 1 para el intermedio 18, el intermedio 21 se preparó a una escala de reacción de 2,82 mmol a partir del intermedio 10 y ácido picolínico, y se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,420 g (54 %) del compuesto del título. CL-EM (método C): tiempo de retención TR: 0,72 min; IEN-EM m/z: 274 (M+H)⁺.

Intermedio 22: (1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico

10 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 1 para el intermedio 18, el intermedio 22 se preparó a una escala de reacción de 0,71 mmol a partir del intermedio 10 y ácido pirimidin-4-carboxílico, y se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,045 g (23 %) del compuesto del título. CL-EM (método D): TR: 1,15 min; IEN-EM m/z: 275 (M+H)⁺.

Intermedio 23: *cis*-2-metil-*N*-(1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-isonicotinamida

15 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la ruta 1 para el intermedio 18, el intermedio 23 se preparó a una escala de reacción de 2,82 mmol a partir del intermedio 10 y ácido 2-metilisonicotínico, y se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 12-95 % en 3,0 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 13-30 % de acetonitrilo se usó entre 0,5-2,0 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato amónico. Columna: Inertsil[®] C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences)) para proporcionar 0,300 g (37 %) del compuesto del título. CL-EM (método C): TR: 0,66 min; IEN-EM m/z: 288 (M+H)⁺.

Intermedio 24: *cis*-9-Amino-7,7-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

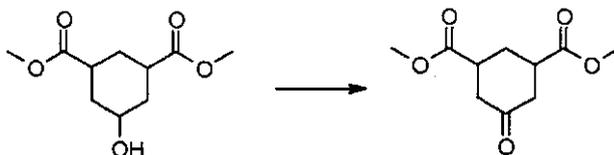
El intermedio 24 se preparó mediante los procesos del **Esquema 6**, más arriba, de la siguiente manera:

25 Etapa 1: Éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

A una solución de dimetil-5-hidroxiisofalato (3,50 g, 16,6 mmol) en metanol (60,0 ml) se añadió rodio al 5 % sobre alúmina (0,80 g) a 0 °C, seguido de ácido acético (0,60 ml, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de Celite[®] y se

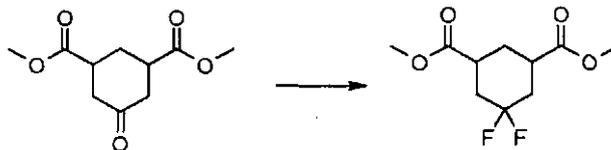
concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente:(acetato de etilo del 0 al 50 % en DCM durante 30 min) para dar 3,00 g (83 %) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexano-1,3-dicarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,56-3,78 (m, 7H), 2,15-2,51 (m, 5H), 1,25-1,66 (m, 3 H).

5 Etapa 2: Éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



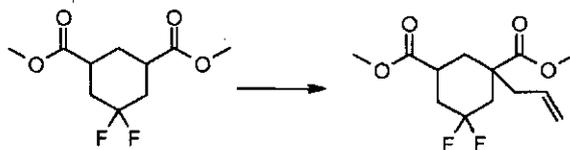
A una mezcla de éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (3,00 g, 13,9 mmol) y trietilamina (5,80 ml, 41,6 mmol) en dimetilsulfóxido (6,00 ml, 84,5 mmol) y DCM (0,60 ml, 9,36 mmol) se le añadió en porciones complejo trifluoruro de azufre-piridina (5,08 g, 31,9 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema CombiFlash® (gradiente: (acetato de etilo del 0 al 50 % en DCM durante 30 min) para dar 2,2 g (74 %) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (s, 6H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,31-2,47 (m, 3H), 1,83 (ddt, J = 2,9, 13,5, 34,4 Hz, 2H), 1,53 (c, J = 13,2 Hz, 1H).

15 Etapa 3: Éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



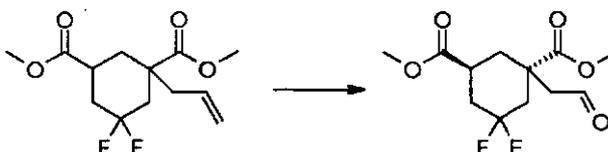
A una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (3,45 ml, 26,1 mmol) en DCM (30,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución de éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (2,80 g, 13,1 mmol) en DCM (26,0 ml), seguido de la adición de etanol (0,15 ml, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado frío. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente:(acetato de etilo del 0 al 30 % en DCM durante 19 min, después acetato de etilo al 30 % en DCM durante 5 min) para dar 2,5 g (81 %) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (s, 6H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 3H), 1,92 (c, J = 13,5 Hz, 1H).

25 Etapa 4: Éster dimetílico del ácido 1-alil-5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 2 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (10,6 mmol), se obtuvieron 2,5 g (86 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,57-5,73 (m, 1H), 5,02- 5,17 (m, 2H), 3,64-3,77 (m, 6H), 1,58-3,05 (m, 9H).

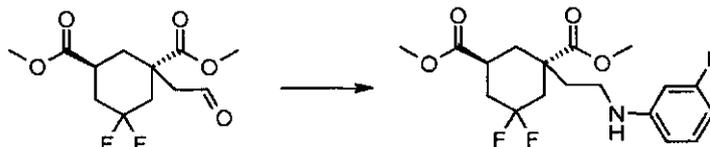
30 Etapa 5: Éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico



Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 3 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido 1-*alil*-5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (7,24 mmol), se obtuvieron 1,3 g (65 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (dd, J = 1,2, 2,1 Hz, 1H), 3,69-3,77 (m, 6H), 2,95-3,25 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 0,9, 16,9 Hz, 1H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 2,1, 16,9 Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 2H), 1,37 (t, J = 13 Hz, 1H).

5

Etapa 6: Éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico

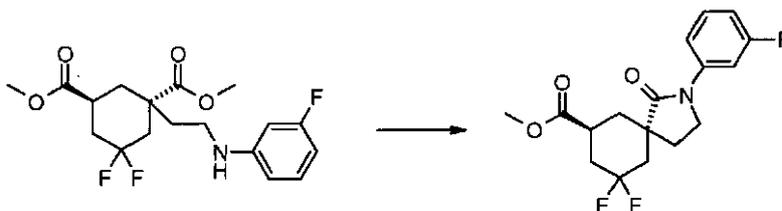


Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 4 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (4,67 mmol), se obtuvieron 1,32 g (75 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,04-7,13 (m, 1H), 6,18-6,48 (m, 3H), 3,65-3,79 (m, 6H), 2,96-3,27 (m, 3H), 2,62-2,82 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,57-2,93 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 1H). IEN-EM m/z: 374 (M+H)⁺.

10

Etapa 7: Éster metílico del ácido *trans*-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-decano-7-carboxílico

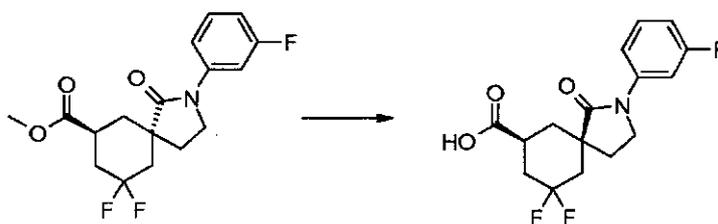
15



Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 4 del intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (3,51 mmol), se obtuvieron 0,55 g del compuesto del título. CL-EM (Método A): tiempo de retención TR: 1,29 min; IEN-EM m/z: 342 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

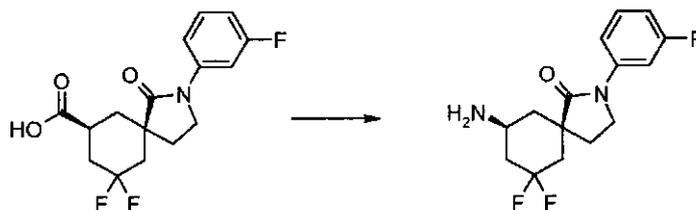
20

Etapa 8: Ácido *cis*-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico

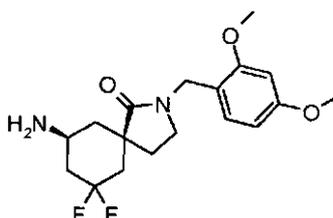


Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 5 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (1,02 mmol), se obtuvieron 0,27 g (80 %) del compuesto del título. Durante la epimerización, todo el éster se hidrolizó a un ácido deseado. CL-EM (Método A): TR: 0,70 min; pureza (UV₂₅₄): 91 %; IEN-EM m/z: 328 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

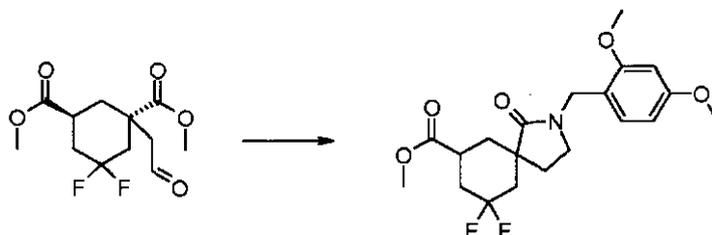
25

Etapa 9: *cis*-9-Amino-7,7-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

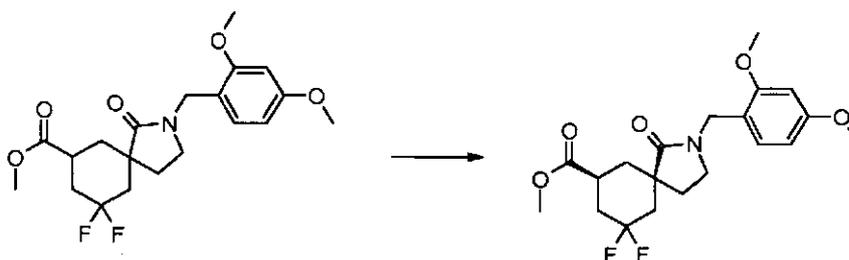
5 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 7 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (0,37 mmol), se obtuvo una pequeña cantidad del compuesto del título en bruto y se usó sin medir la cantidad obtenida y sin purificación adicional. IEN-EM m/z : 299 (M+H)⁺.

Intermedio 25: *cis*-9-Amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

El intermedio 25 se preparó mediante los procesos del **Esquema 6**, más arriba, de la siguiente manera:

10 Etapa 1: Éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-decano-7-carboxílico

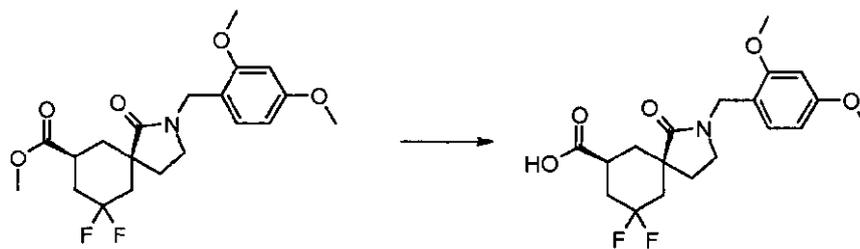
15 A una solución de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (4,00 g, 14,4 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (2,40 g, 14,4 mmol) en THF (50,0 ml) se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (4,56 g, 21,5 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado frío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Disolvente: acetato de etilo al 50 % en hexanos) para proporcionar 1,8 g (32 %) del compuesto del título, éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12-7,07 (m, 1H), 6,47-6,40 (m, 2H), 4,52 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 7,5, 5,9 Hz, 2H), 2,41-1,67 (m, 8H). IEN-EM m/z : 398 (M+H)⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-decano-7-carboxílico

25

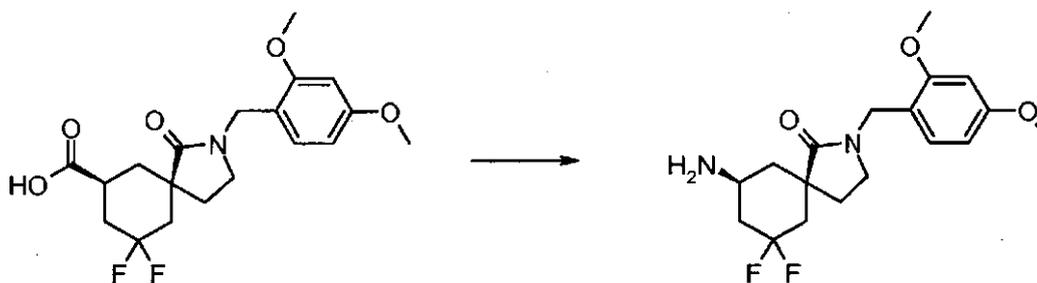
A una solución de éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-decano-7-carboxílico (1,80 g, 4,53 mmol) en MeOH (20,0 ml) se le añadió NaH (200 mg, 5,00 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con hielo. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Disolvente: acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar 1,25 g (69 %) del compuesto del título, éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,46-6,42 (m, 2H), 4,48 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,78-1,74 (m, 9H). IEN-EM m/z: 398 (M+H)⁺.

10 **Etapas 3: Ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico**



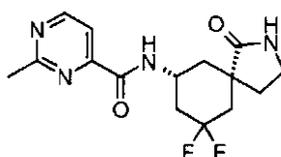
La solución de éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (1,25 g, 3,14 mmol) y LiOH (0,239 g, 10,0 mmol) en agua (10 ml) y THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2 y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 1,42 g del compuesto del título, ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺.

15 **Etapas 4: *cis*-9-Amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona**

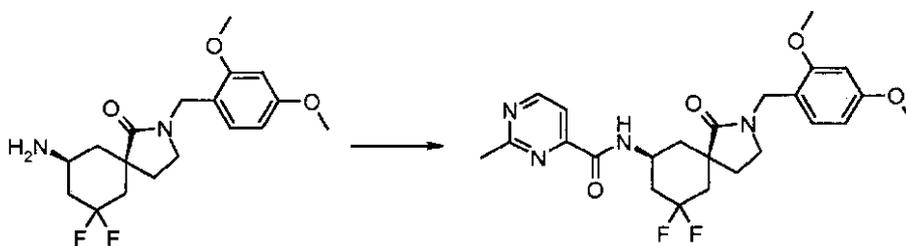


A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico (0,700 g, 1,82 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol), seguido de la adición de difenil fosforilazida (0,47 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió lentamente a HCl enfriado con hielo (6 N, 10 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron dos fases. La fase acuosa se basificó con NaCO₃ sólido a pH ~10 y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 0,4 g del compuesto del título, *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 355 (M+H)⁺.

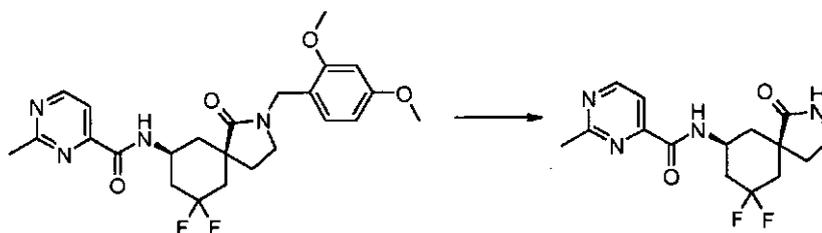
20 **Intermedio 26: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico**



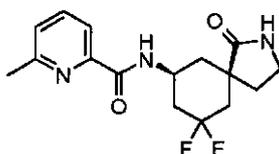
El intermedio 26 se preparó mediante los procesos del **Esquema 13**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapas 1: [2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

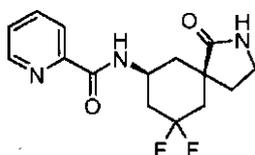
5 A una solución de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico (171 mg, 1,24 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadieron EDCI (263 mg, 1,69 mmol) y HOBT (152 mg, 1,13 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (400 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente: MeOH del 0 al 2 % (NH₃ 2 N) en CH₂Cl₂ durante 10 min) para dar 0,4 g (70 %) del compuesto del título, [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,48-6,43 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,37-1,72 (m, 7H). IEN-EM m/z: 475 (M+H)⁺.

15 Etapas 2: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

20 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 18 en la ruta 2 (etapa 2), el intermedio 18 también se preparó a una escala de reacción de 0,8 mmol a partir de [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico, y se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 325 (M+H)⁺.

Intermedio 27: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico

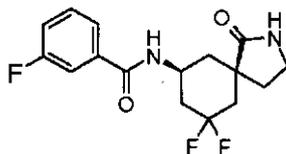
25 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 26, el intermedio 27 también se preparó a partir de 0,635 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona y 0,698 mmol de ácido 2-metilpicolínico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1H), 4,52-4,36 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34-1,64 (m, 7H). IEN-EM m/z: 324 (M+H)⁺.

Intermedio 28: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico

30

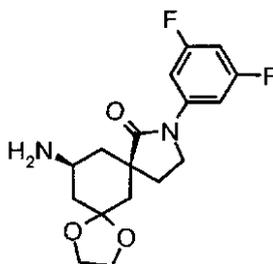
Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 26, el intermedio 19 también se preparó a partir de 0,254 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decano-1-ona y 0,305 mmol de cloruro de piridin-2-carbonilo. IEN-EM *m/z*: 310 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 29: *cis*-N-(9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-3-fluoro-benzamida



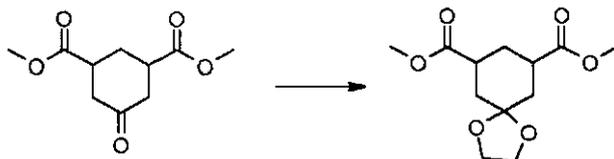
5 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 26, el intermedio 29 también se preparó a partir de 1,29 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4,5]decano-1-ona y 1,6 mmol de cloruro de 3-fluorobenzoílo. IEN-EM *m/z*: 327 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 30: *cis*-13-Amino-9-(3,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona



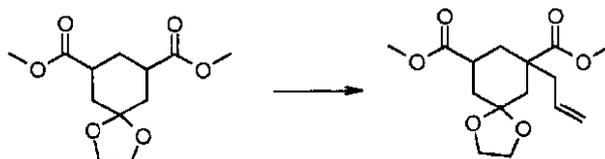
10 El intermedio 30 se preparó mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

Etapas 1: Éster dimetílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico



15 Una solución de éster dimetílico del ácido 5-oxociclohexano-1,3-dicarboxílico (22,8 g, 106,4 mmol), etilenglicol (13,3 g, 215 mmol) y ácido toluenosulfónico monohidrato (0,22 g, 1,3 mmol) en tolueno (230 ml), en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark, se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se trituró con hexano y se dejó en el frigorífico durante una noche. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 17,1 (63 %) g del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 3,95 (m, 4H), 3,7 (s, 6H), 2,72-2,62 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 3H).

Etapas 2: Éster dimetílico del ácido 7-alil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico

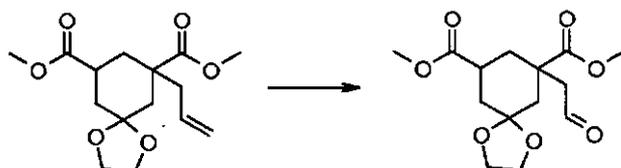


25 Una solución 1,6 M en hexano de *n*-BuLi (101 ml, 161 mmol) se añadió al THF anhidro agitado (300 ml) a -78 °C, seguido de diisopropilamina (16,2 g, 161 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y a 0 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió lentamente 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPO) (48 g, 372 mmol), y la suspensión de color blanco resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de éster dimetílico del ácido 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico (32 g, 124 mmol) en THF (100 ml), la solución de color amarillento claro se agitó durante 30 min, después se añadió bromuro de alilo (16,6 g, 137 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió

con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 40 g de producto en bruto en forma de un aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano cloroformo acetato de etilo 8:1:1) dio 23,8 g (65 %) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 1-*alil*-5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ : 5,7-5,6 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H). EN EM: 299,2 (M+) $^+$.

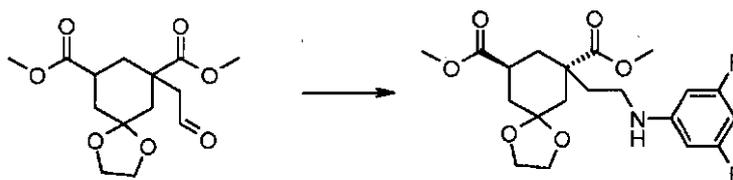
5

Etapa 3: Éster dimetílico del ácido *trans*-7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico



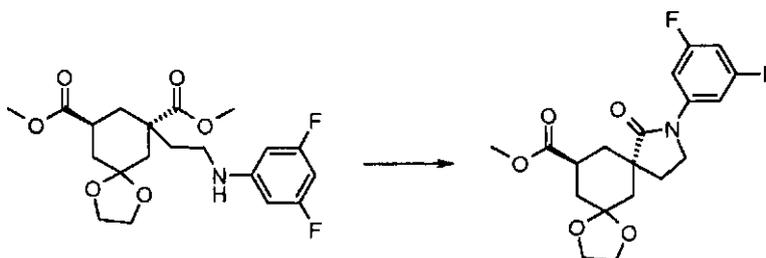
10 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 3 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido 1-*alil*-5,5-difluoro-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (5,00 g, 16,8 mmol), se obtuvieron 5,5 g del compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78-9,69 (m, 1H), 4,04-3,68 (m, 10 H), 3,26- 3,15 (m, 1H), 2,78-1,31 (m, 8H).

15 **Etapa 4: Éster dimetílico del ácido *trans*-7-[2-(3,5-difluoro-fenilamino)-etil]-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-7,9-dicarboxílico**

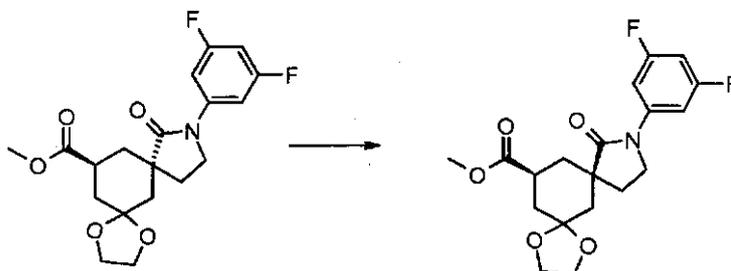


20 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 4 para el intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (1,80 g, 5,99 mmol) y 3,5-difluoroanilina (0,772 g, 5,98 mmol), se obtuvieron 0,835 g (75 %) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,23 (a, 3H), 4,04-3,74 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,29-2,97 (m, 3H), 2,62-1,18 (m, 6H). IEN-EM m/z: 414 (M+) $^+$.

Etapa 5: Éster metílico del ácido *trans*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]-tetradecano-13-carboxílico

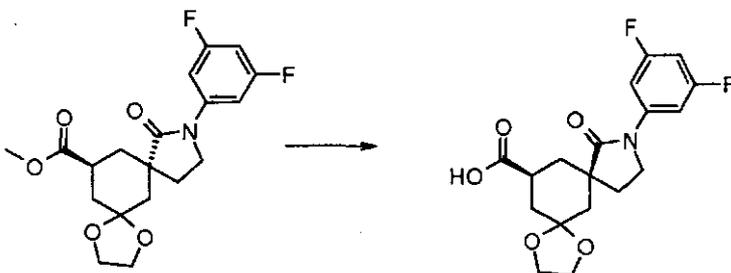


25 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 4 del intermedio 2, partiendo de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (0,835 g, 2,02 mmol), se obtuvieron 0,7 g (99 %) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,30 (m, 2H), 6,64-6,57 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 4H), 3,81- 3,67 (m, 5H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,41-1,63 (m, 8H). IEN-EM m/z: 382 (M+) $^+$.

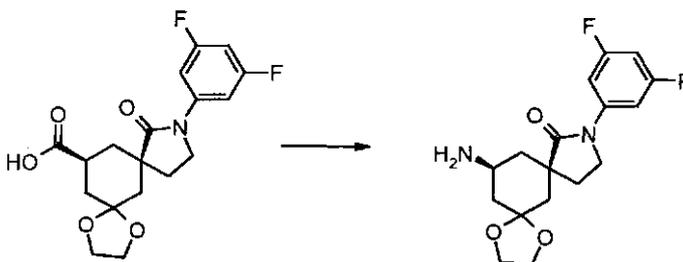
Etapa 6: Éster metílico del ácido *cis*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecano-13-carboxílico

5 A una solución de éster metílico del ácido *trans*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecano-13-carboxílico (0,68 g, 1,78 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 93 mg, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se enfrió a 0 °C, y se inactivó con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) dio 0,553 g (81 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,27 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 1H), 3,99-3,69 (m, 4H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,16-1,60 (m, 7H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

10

Etapa 7: Ácido *cis*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecano-13-carboxílico

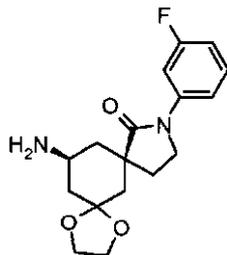
15 Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la etapa 5 para el intermedio 2, partiendo de éster metílico del ácido *cis*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecano-13-carboxílico (0,553 g, 1,45 mmol), se obtuvieron 0,447 g (84 %) del compuesto del título. Se usó sin purificación adicional. IEN-EM m/z: 368 (M+H)⁺.

Etapa 8: *cis*-13-Amino-9-(3,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona

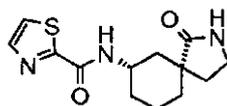
20 A una solución de ácido *cis*-9-(3,5-difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecano-13-carboxílico (0,447 g, 1,22 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió trietilamina (0,24 ml, 1,58 mmol), seguido de la adición de difenil fosforilazida (0,31 ml, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió alcohol bencílico (0,263 g, 2,43 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 70 % en hexanos) para dar 0,4 g del intermedio protegido con Cbz que se disolvió en MeOH (80 ml) y se pasó a través de H-cube® (Pd/C 10 %, 10 bar, 25 °C, caudal 0,5 ml/min). La mezcla resultante se concentró para dar 0,3 g (70 % en 2 etapas) del compuesto del título. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,28 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 4H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,45-1,37 (m, 8H). IEN-EM m/z: 339 (M+H)⁺.

25

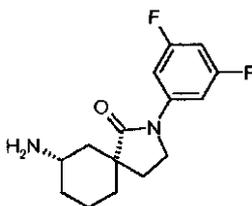
30

Intermedio 31: *cis*-13-Amino-9-(3-fluoro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3] tetradecan-8-ona

Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 30, el intermedio 31 también se preparó a partir de 9,30 mmol de ácido *cis*-9-(3-fluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3] tetradecano-13-carboxílico. IEN-EM m/z: 321 (M+H)⁺.

Intermedio 32: (1-Oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico

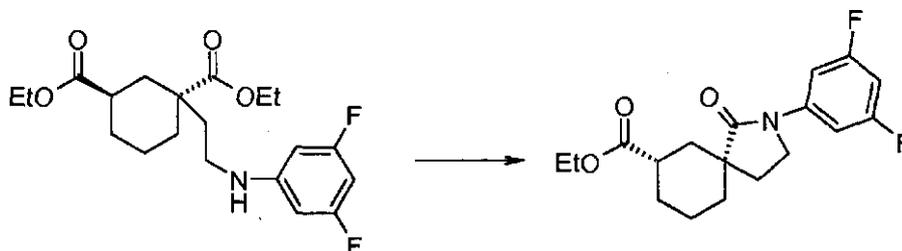
En un vial se añadió el intermedio **10** (90 mg, 0,2 mmol), trietilamina (76 mg, 0,75 mmol) y cloruro de metileno (5,0 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió cloruro de tiazol-2-carbonilo (56 mg, 0,38 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido tiazol-2-carboxílico (60 mg, 60 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,86 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,69-7,79 (m, 1H), 7,54 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,38-6,46 (m, 2H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,00-4,18 (m, 1H), 3,79 (s 3H), 3,78 (s, 3H), 3,12-3,20 (m, 2H), 1,24-2,05 (m, 10H). IEN-EM m/z: 429 (M+H)⁺. El residuo obtenido anteriormente se trató con TFA (1,0 ml) y se calentó a 60°C durante 3 h. Después, la mezcla se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico. IEN-EM m/z: 280 (M+H)⁺ (Método A, TR: 0,57). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 33: Sal de ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona**Etapas 1: Éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-difluorofenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico**

A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (86,4 g, 320 mmol) en 1,2-dicloroetano (640 ml) se le añadió ácido acético (3,66 ml, 64,0 mmol) seguido de la adición lenta de una solución de 3,5-difluoroanilina (57,8 g, 448 mmol) en 1,2-dicloroetano (320 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (94,8 g, 447 mmol), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con hielo picado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc: 4/1) para dar 110,8 g (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,85 6,23 (m, 4 H), 4,01 4,24 (m, 4 H), 3,81 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,97 3,21 (m, 2 H), 2,36 2,56 (m, 2 H), 2,24 (d, J = 11,7 Hz, 1 H),

1,62 2,03 (m, 4 H), 1,02 1,42 (m, 8 H).

Etap 2: Éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico

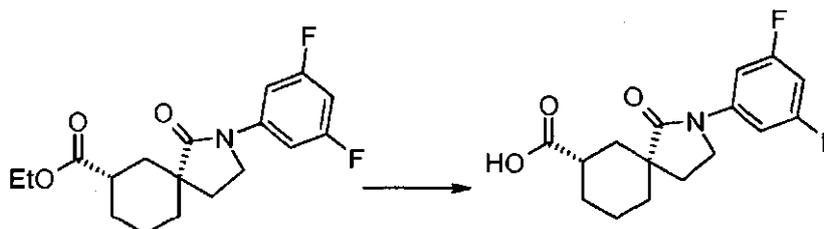


5 A una solución enfriada (0 °C) de éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-difluorofenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (110,8 g, 289 mmol) en etanol (725 ml), se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 34,7 g, 867 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se sometió a reflujo durante 15 h. La mezcla resultante se concentró al vacío a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se enfrió a 0 °C y se trató con una solución 6 N de HCl hasta pH ~4. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc: 3/1) para dar
10 32,7 g (33,5 %) del compuesto del título en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 7,38 (m, 2 H), 6,59 (tt, J = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 4,12 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,66 3,80 (m, 2 H), 2,27 2,50 (m, 0 H), 1,95 2,14 (m, 4 H), 1,77 1,94 (m, 3 H), 1,62 1,76 (m, 1 H), 1,34 1,53 (m, 2 H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Junto con éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico, se aislaron éster etílico del ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (12,5 g, 13 %), ácido
15 *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (11,0 g, 12 %) y ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (7,97 g, 9 %), todas también gomas de color amarillo. Éster etílico del ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 7,33 (m, 2 H), 6,52 6,64 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,65 3,76 (m, 2 H), 3,10 3,26 (m, 1 H), 2,10 2,19 (m, 1 H), 1,84 2,08 (m, 5 H), 1,52 1,75 (m, 2 H), 1,28-1,50 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

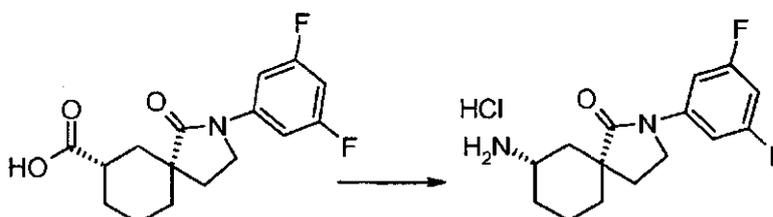
20 Ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]decano-7-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 7,36 (m, 2 H), 6,52 6,67 (m, 1 H), 3,66 3,81 (m, 2 H), 2,34 2,52 (m, 1 H), 2,00 2,18 (m, 3 H), 1,78 1,99 (m, 3 H), 1,32 1,76 (m, 4 H). Ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 7,37 (m, 2 H), 6,58 (tt, J = 8,8, 2,34 Hz, 1 H), 3,60 3,81 (m, 2 H), 3,13 3,37 (m, 1 H), 2,19 (dd, J = 13,5, 4,10 Hz, 1 H), 1,84 2,12 (m, 5 H), 1,16 1,78 (m, 4 H).

25 **Etap 3: Ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico.**



A una solución de éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (31,7 g, 94,0 mmol) en THF (376 ml) y agua (376 ml) se le añadió hidróxido de litio sólido anhidro (22,5 g, 9,40 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 4 N
30 hasta pH ~ 5 (adición lenta), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 27,8 g del compuesto del título en forma de una goma pegajosa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,22 7,36 (m, 2 H), 6,52 6,67 (m, 1 H), 3,66 3,81 (m, 2 H), 2,34 2,52 (m, 1 H), 2,00 2,18 (m, 3 H), 1,78 1,99 (m, 3 H), 1,32 1,76 (m, 4 H).

Etap 4: Sal HCl de *cis*-7-amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (Ref.: 09-057-7).

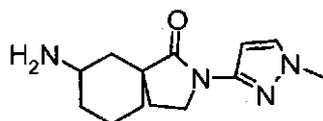


35

A una suspensión de ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (5,53 g, 17,9 mmol) en tolueno (90 ml) a temperatura ambiente, se le añadió trietilamina (2,98 ml, 21,4 mmol), seguido de difenilfosforilazida (3,86 ml, 17,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se calentara a 90 °C durante 3,5 h, se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 6 N (10 ml, ¡adición lenta!), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con tolueno y se secó al vacío para dar 5,05 g (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

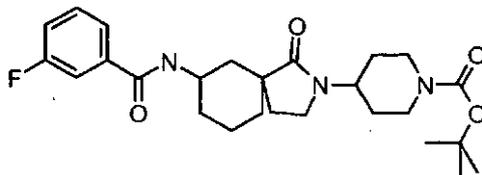
RMN ¹H (400 MHz, DMSC-*d*₆) δ 7,42 7,54 (m, 2 H), 7,00 (tt, J = 9,2, 2,30 Hz, 1 H), 3,73 3,81 (m, 2 H), 3,04 3,17 (m, 1 H), 1,87 2,20 (m, 3 H), 1,83 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 1,68 1,78 (m, 1 H), 1,63 (t, J = 12,5 Hz, 1 H), 1,39 1,57 (m, 2 H), 1,22 1,38 (m, 2 H), EM: m/z 281,19 (M+H)⁺. HPLC: 96,45 %. Análisis: calculado para C₁₅H₁₈N₂O.HCl.0,65 H₂O: C, 54,85; H, 6,23; N, 8,53. Encontrado: C, 54,84; H, 6,06; N, 8,79.

Intermedio 34: 7-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona

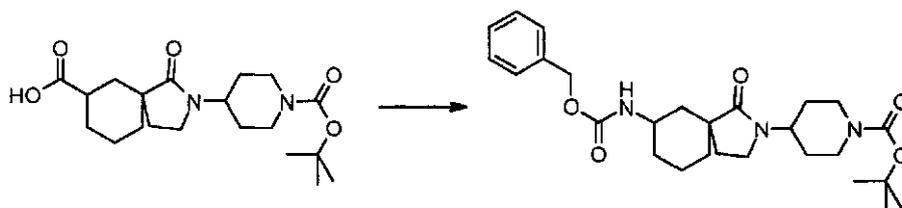


Usando los procedimientos experimentales similares descritos en el intermedio 33, el intermedio 34, sal de ácido clorhídrico, se preparó a partir de 3,7 mmol de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico y 3,7 mmol de 1-metil-1H-pirazol-3-amina. El intermedio 34, sal de ácido clorhídrico, se basificó con hidróxido sódico para proporcionar el compuesto del título que es una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 7/2; con el método E de CL-EM, el primer pico con un TR de 1,06 min se asignó como *cis*, y el segundo pico un TR de 1,10 min se asignó como *trans*). IEN-EM m/z: 249 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional.

Intermedio 35: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico

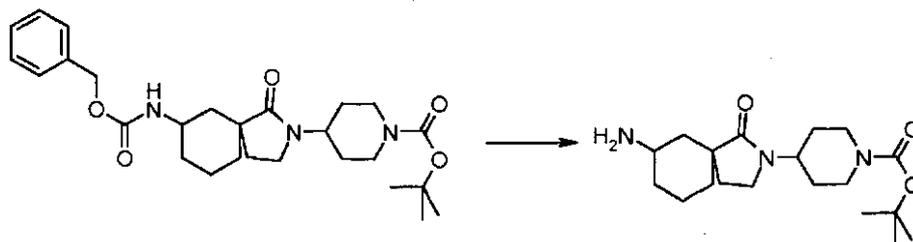


Etapla 1: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-benciloxycarbonilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico

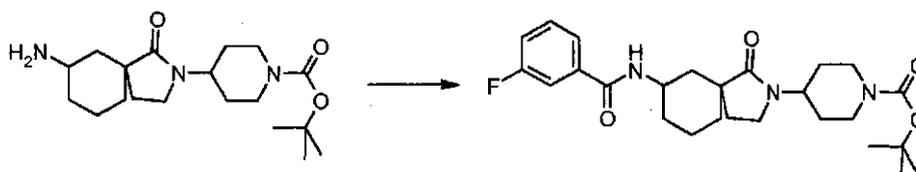


Usando los mismos procedimientos experimentales descritos en la síntesis del intermedio 10, se preparó ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*) a partir de 7,40 mmol de éster dietílico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico y 7,40 mmol de 4-amino-1-Boc-piperidina.

Se disolvió ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (1,24 g, 3,25 mmol) en tolueno (20,0 ml), se añadió trietilamina (0,54 ml, 3,90 mmol), seguido de la adición de azida difenilfosfónica (0,70 ml, 3,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, y después se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadió alcohol bencilico (2,0 ml, 19,5 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida para proporcionar 0,85 g (54 %) del compuesto del título que es una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 1/1; con el método C de CL-EM, el primer pico con un TR de 1,56 min se asignó como *cis*, y el segundo pico un TR de 1,59 min se asignó como *trans*). IEN-EM m/z: 486 (M+H)⁺.

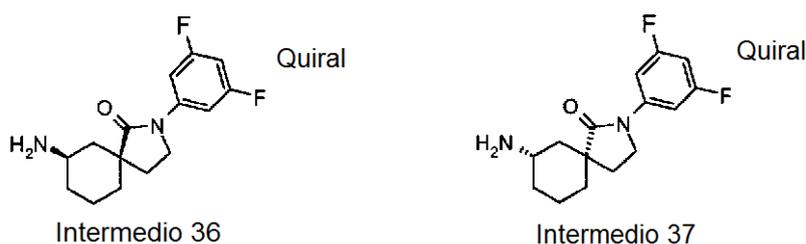
Etapas 2: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-amino-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico

5 Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-benciloxycarbonilamino-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,75 g, 1,54 mmol) en metanol (50,0 ml) en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi y ta durante 2,5 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 0,42 g (77 %) del compuesto del título. CL-EM (método C): TR: 0,94 min; IEN-EM m/z: 352 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

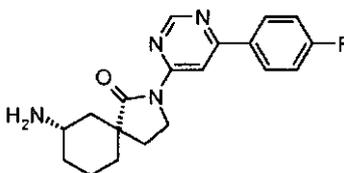
Etapas 3: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico

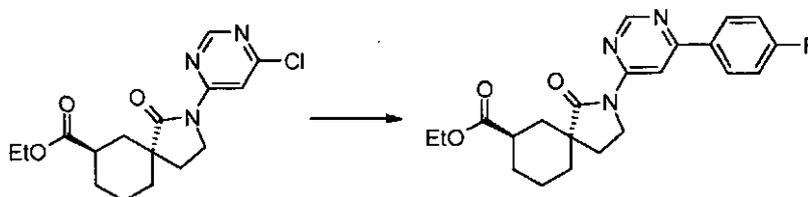
10 Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-amino-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,57 mmol), ácido 3-fluorobenzoico (0,080 g, 0,56 mmol), BOP (0,252 g, 0,57 mmol) y trietilamina (0,115 g, 1,14 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml) a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó con cromatografía (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título que es una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 3/2; con el método C de CL-EM, el primer pico con un TR de 1,47 min se asignó como *cis*, y el segundo pico un TR de 1,50 min se asignó como *trans*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (s, 0,6 H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,92 (d, J- 6,8 Hz, 0,4 H), 4,55-4,65 (m, 0,4 H), 4,04-4,38 (m, 3,6H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 2H), 1,28-2,25 (m, 23H). IEN-EM m/z: 474 (M+H)⁺.

15 **Intermedios 36 y 37: (5*R*,7*R*)-7-Amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona y (5*S*,7*S*)-7-Amino-2-(3, 5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona**



25 El intermedio racémico 33 (diastereómero *cis*) (650 mg) se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak[®] IC (Chiral Technologies, Inc.), 150 x 30 mm, tamaño de partícula 5 μM; fase móvil: isopropanol al 30 %, CO₂ al 70 %; caudal: 100 g/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico (TR: 3,18 min) de la HPLC quiral se asignó como (5*S*,7*S*)-7-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (270 mg), y el segundo pico (TR: 6,92 min) de la HPLC quiral se asignó (5*R*,7*R*)-7-Amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (250 mg).

Intermedio 38: *cis*-7-Amino-2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-azaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapas 1-4: 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo

Usando procedimientos análogos a los descritos en la síntesis del intermedio 2 (etapas 1 a 4), se preparó 2-(6-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo a partir de 219 mmol de ácido 1,3-ciclohexanocarboxílico.

Etapas 5: 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo

A una solución desoxigenada de 2-(6-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo (6,75 g, 20,03 mmol), ácido 4-fluorobencenoborónico (3,35 g, 24,04 mmol) y carbonato de cesio (13 g, 40,06 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) se le añadió Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol) y P(^tBu)₃ (1 M en THF, 2,4 ml, 2,4 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de masa de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 7,2 g (90,5 %) de 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo. IEN-EM m/z: 398 (M+H)⁺.

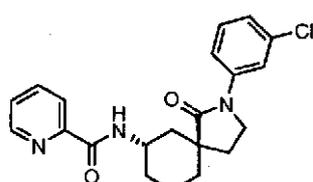
Etapas 6-7: *cis*-7-Amino-2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-azaespiro[4,5]decan-1-ona

Usando procedimientos análogos a los descritos en la síntesis del intermedio 2 (etapas 5 y 6), el intermedio 38 se preparó a partir de 5,03 mmol de 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *trans*-etilo. IEN-EM m/z: 341 (M+H)⁺.

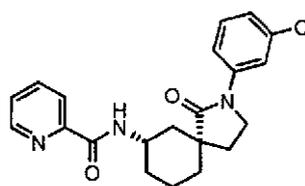
3. Preparación de Compuestos de la Invención

A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO, USA) y sus subsidiarias, y se usaron sin purificación adicional. A menos que se indique como la estereoquímica absoluta, la estereoquímica de los compuestos de la invención se ha asignado arbitrariamente cuando se indica, tal como para compuestos de di-fluoro-ciclohexano-espirolactama de fórmula (I).

Ejemplo 1 y Ejemplo 2: [2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-piridin-2-carboxílico y [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico, respectivamente



Ejemplo 1



Ejemplo 2

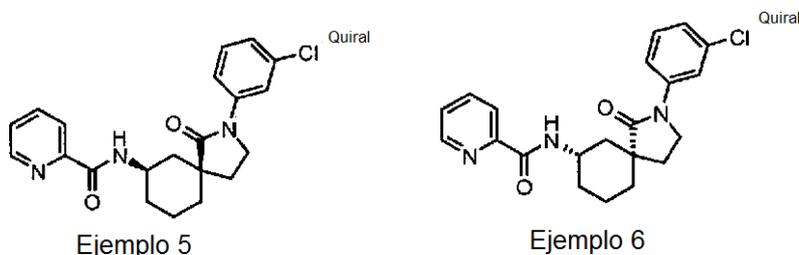
El Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se prepararon a partir del intermedio 1 mediante los procesos del **Esquema 1**, más arriba, de la siguiente manera:

Se disolvió 7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,140 g, 0,502 mmol, intermedio 1) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), ácido picolínico (0,068 g, 0,552 mmol) y se añadieron BOP (0,244 g, 0,552 mmol) y trietilamina (0,31 ml, 2,21 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano/acetato de etilo: 1/2) para proporcionar dos diastereómeros. El menos polar se asignó como *trans*, Ejemplo 1 (0,097 g, 51 %), y el polar se asignó como *cis*, Ejemplo 2 (0,043 g, 22 %). Diastereómero *trans* (Ejemplo 1): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,3, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,9, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,63-4,71 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,32 (dd, J = 13,3, 4,3 Hz, 1H), 2,01-2,14 (m, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,63 (dd, J = 13,4, 8,6 Hz, 1H), 1,45-1,58 (m, 2H). IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺. Diastereómero *cis* (Ejemplo 2): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,5, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H),

2,23-2,30 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,65-1,65(m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H). IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 y Ejemplo 6: [(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico y [(5*S*,7*S*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

5



Ejemplo 5

Ejemplo 6

El Ejemplo racémico 2 (30 mg) se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak[®] AD (Diacel), 250 x 20 mm; fase móvil: isopropanol al 20 %, hexano al 79,9 %, dietilamina al 0,1 %; caudal: 14 ml/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico de la HPLC quiral se asignó como Ejemplo 5, [(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-dec-7-il]amida del ácido piridin-2-carboxílico (8 mg), y el segundo pico de la HPLC quiral se asignó como Ejemplo 6, [(5*S*,7*S*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-dec-7-il]amida del ácido piridin-2-carboxílico (7 mg).

10

15

Ejemplo 5: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,55 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,5, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 2,23- 2,30 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,65-1,65(m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H). IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 6: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,55 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,5, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 2,23- 2,30 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,65-1,65(m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H). IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺.

25

De una manera análoga a los Ejemplos 1 y 2, los Ejemplos 3-4 y 12-14 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a partir de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido pirazin-2-carboxílico y ácido 1-metil-1H-pirazol-3- carboxílico disponibles en el mercado a escalas de reacción de 0,14 a 0,22 mmol.

30

De una manera similar a los Ejemplos 1 y 2, los Ejemplos 17-22 en la Tabla 1 se prepararon a escalas de reacción de 0,22 mmol a partir del intermedio 5 y ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido picolínico y ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico disponibles en el mercado.

De una manera similar a los Ejemplos 1 y 2, el Ejemplo 19 en la Tabla 1 también se preparó a una escala de reacción de 7,62 mmol a partir de ácido picolínico disponible en el mercado y el intermedio 6.

De una manera similar al Ejemplo 1 y 2, los Ejemplos 7-8 y 23-24 en la Tabla 1 se prepararon a escalas de reacción de 0,11-0,22 mmol a partir del intermedio 7 y disponibles en el mercado ácido picolínico, ácido 3-clorobenzoico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico y ácido 3-fluorobenzoico, respectivamente.

35

De una manera similar al Ejemplo 1 y 2, el Ejemplo 27 en la Tabla 1 se preparó a una escala de reacción de 1,24 mmol a partir de ácido 3-fluorobenzoico disponible en el mercado y el intermedio 8.

Ejemplo 27: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (a, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 5,7, 8,3 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,18-3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18-1,47 (m, 10H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

40

De una manera similar al Ejemplo 1 y 2, los Ejemplos 9-11 y 15-16 en la Tabla 1 se prepararon a una escala de reacción de 0,19 mmol a partir del intermedio 9 y ácido picolínico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido 3-fluorobenzoico y ácido 3-clorobenzoico disponibles en el mercado, respectivamente.

Ejemplo 15: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02-8,04 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,28-7,60 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 1,75-2,27 (m, 7H), 1,50- 1,70 (m, 3H). IEN-EM m/z: 392 (M+H)⁺.

45

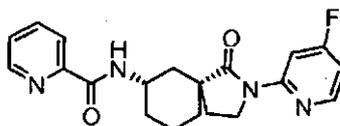
De una manera similar a los Ejemplos 1 y 2, el Ejemplo 158 en la Tabla 1 se preparó a una escala de reacción de 0,2

mmol a partir del intermedio 34 y ácido 3-fluorobenzoico disponible en el mercado.

Ejemplo 158: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s a, 0,8H), 7,60-7,69 (m, 1,6 H), 7,44- 7,51 (m, 0,4H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 5,99 (d, J = 7,0 Hz, 0,2 H), 4,65-4,75 (m, 0,2H), 4,30-4,40 (m, 0,8H), 3,80-3,95 (m, 5H), 1,35-2,34 (m, 10H). IEN-EM m/z: 371 (M+H)⁺.

- 5 De una manera similar a los Ejemplos 1 y 2, el Ejemplo 86-88 en la Tabla 1 se preparó a una escala de reacción de 0,81 mmol a partir del intermedio 38 y ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico y ácido 3-fluorobenzoico disponibles en el mercado.

Ejemplo 30: [2-(4-Fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico



- 10 El Ejemplo 30 se preparó a partir del intermedio 21 mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

Se pusieron (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,22 mmol, intermedio 21), 2-cloro-4-fluoropiridina (28,8 mg, 0,219 mmol), carbonato potásico (60,6 mg, 0,438 mmol), yoduro de cobre (I) (41,7 mg, 0,219 mmol) y (1R,2R)-N,N'- dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (31,2 mg, 0,219 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla en bruto se enfrió a ta y se diluyó con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con amoníaco agua/agua (1:1, 2 x 15 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema CombiFlash[®] (cartucho de gel de sílice de 4 g; gradiente:(acetato de etilo del 0 al 40 % en DCM) para proporcionar 24 mg (30 %) del compuesto del título, [2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (ddd, J = 1,0, 1,7, 4,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (dt, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,06 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 7,8, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 3,97-4,20 (m, 3H), 2,09-2,27 (m, 3H), 1,56-2,01 (m, 6H), 1,33-1,46 (m, 1H). IEN-EM m/z: 369 (M+H)⁺.

25 De una manera análoga al Ejemplo 30, los Ejemplos 31-32, 34 y 63-64 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,21-0,49 mmol a partir del intermedio 18 y haluros de heteroarilo disponibles en el mercado; 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-cloro-4-fluoropiridina, 2-cloro-4-metilpirimidina, 5-bromo-2-metilpiridina y 3-bromo-5-fluoropiridina, respectivamente.

Ejemplo 31: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 9,2, 7,7, 3,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96-4,21 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,10-2,28 (m, 3H), 1,58-2,02 (m, 6H), 1,36-1,51 (m, 1H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,3, 11,7 Hz, 1H), 8,12 (d a, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,8, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 3,90-4,12 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,02-2,20 (m, 3H), 1,46-1,94 (m, 6H), 1,27-1,41 (m, 1H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,76-4,01 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,37-1,84 (m, 6H), 1,19-1,31 (m, 1H). IEN-EM m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 63: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,09-2,34 (m, 3H), 1,59-1,99 (m, 6H), 1,33-1,47 (m, 1H). IEN-EM m/z: 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 64: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (a, 1H), 8,22-8,29 (m, 2H), 8,12 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,06- 4,19 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,10-2,37 (m, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,53-1,84 (m, 4H), 1,34-1,48 (m, 1H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

45 De una manera similar al Ejemplo 30, los Ejemplos 35-37 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a una escala de reacción de 0,55 mmol a partir del intermedio 19 y haluros de heteroarilo disponibles en el mercado; 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-cloro-4-fluoropiridina y 2-cloro-4-metilpirimidina, respectivamente.

Ejemplo 35: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, J = 4,1, 9,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 3,98- 4,16 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 5H), 1,53-1,67 (m, 3H). IEN-EM m/z: 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 36: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (dd, J = 5,7, 8,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,35 (td, J = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 6,76 (ddd, J = 7,8, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 3,91-4,11 (m, 2H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,71- 1,89 (m, 5H), 1,44-1,59 (m, 3H). IEN-EM m/z: 386 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 37: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,42 (td, J = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 5H), 1,54-1,68 (m, 3H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

De una manera similar al Ejemplo 30, el Ejemplo 57 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,22 mmol a partir del intermedio 20 y 2-cloro-5-fluoro-piridina disponible en el mercado.

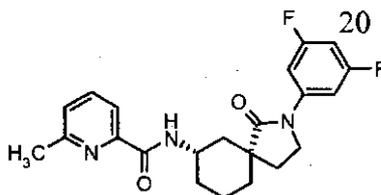
10 Ejemplo 57: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 9,2, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 3,95-4,19 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,08-2,24 (m, 3H), 1,58-1,98 (m, 6H), 1,35-1,47 (m, 1H). IEN-EM m/z: 384 (M+H)⁺.

De una manera similar al Ejemplo 30, los Ejemplos 29, 33 y 74 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,22-0,44 mmol a partir del intermedio 21 y haluros de heteroarilo disponibles en el mercado: 2-cloro-4-metilpirimidina, 2-cloro-5-fluoropiridina y 3-bromo-5-fluoropiridina, respectivamente.

15 Ejemplo 33: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55-8,60 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 8,11 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 3,98-4,21 (m, 3H), 2,11-2,29 (m, 3H), 1,59-2,02 (m, 6H), 1,36-1,48 (m, 1H). IEN-EM m/z: 369 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 74: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56-8,60 (m, 1H), 8,54 (a, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 8,17-8,22 (m, 1H), 8,07 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,6, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,56-1,83 (m, 4H), 1,37-1,49 (m, 1H). IEN-EM m/z: 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: [2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



25 El Ejemplo 42 se preparó a partir del intermedio 18 mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

30 Se calentaron (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico (0,450 g, 1,56 mmol, intermedio 18), (1-bromo-3,5-difluoro-benceno (0,363 g, 1,88 mmol), carbonato potásico (0,649 g, 4,70 mmol) y *N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina (0,138 g, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 ml) en un sintetizador de microondas (Biotage) a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/EM) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 28-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 40-70 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,4 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato amónico. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm (GL Sciences)) para proporcionar 0,120 g (20 %) del compuesto del título, [2- (3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,78 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 1H). IEN-EM m/z: 400 (M+H)⁺.

45 El Ejemplo racémico 42 (220 mg, acumulado por la repetición de la reacción anterior una vez más) se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak® AD, 250 x 20 mm; fase móvil: isopropanol al 25 %, hexano al 75 %; caudal: 14 ml/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico de la HPLC quiral se asignó como Ejemplo 67, [(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-dec-7-il]amida del ácido 6-metil-piridin-2- carboxílico (106 mg), y el segundo pico de la HPLC quiral se asignó como Ejemplo 81, [(5*S*,7*S*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]-dec-7-il]amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (93 mg).

Ejemplo 67: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,10- 2,19 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,78 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,54-1,65 (m,

2H), 1,35-1,45 (m, 1H). IEN-EM m/z: 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 81: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,78 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 1H). IEN-EM m/z: 400 (M+H)⁺.

5

De una manera análoga al Ejemplo 42, los Ejemplos 43-52 y 71-72 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,07-1,56 mmol a partir del intermedio 18 y 6- bromo-piridin-2-carbonitrilo, 1-fluoro-4-yodo-benceno, 2-bromo-piridina, bromobenceno, 1-yodo-3-metilbenceno, 2-bromo-4-metilpiridina, 2-bromo-5-metilpiridina, 2-bromo-3-metilpiridina, 1-fluoro-2-yodobenceno, 4-bromo-2-metilpiridina, 3-bromo-5-metilpiridina y 1-bromo-3-metoxibenceno disponibles en el mercado, respectivamente.

10

Ejemplo 43: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (dd, J = 0,8, 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 7,4, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 7,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,18-3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28-1,34 (m, 10H). IEN-EM m/z: 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 44: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,34-1,45 (m, 1H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 45: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,18-3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28-1,34 (m, 10H). IEN-EM m/z: 365 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 46: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30-1,33 (m, 10H). IEN-EM m/z: 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (a, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28-1,34 (m, 10H). IEN-EM m/z: 378 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 48: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 4,19-3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24-1,33 (m, 10H). IEN-EM m/z: 379 (M+H)⁺.

30

De una manera similar a los Ejemplos 67 y 81, los Ejemplos 25, 28, 73, 80, 82, 95, 147, 148, 152 y 156 en la Tabla 1 (más adelante) se separaron a partir de sus racematos correspondientes: Ejemplo 19, 27, 31, 44, 76, 78, 65, 58, 84, y 41 por HPLC quiral, respectivamente.

Ejemplo 25: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54-8,56 (m, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 4H), 1,34-1,44 (m, 1H). IEN-EM m/z: 368 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 28: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (a, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 5,7, 8,3 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,18-3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18-1,47 (m, 10H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 73: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (dd, J = 4,0, 9,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,16 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 1,1 A (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 9,2, 7,7, 3,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,97-4,21 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,11-2,28 (m, 3H), 1,56-2,01 (m, 6H), 1,35-1,48 (m, 1H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 80: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,34-1,45 (m, 1H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 82: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,59 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,06-2,28 (m, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,37-1,48 (m, 1H). IEN-EM m/z: 401 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 95: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,82-2,12 (m, 6H), 1,48-1,64 (m, 3H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 147: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H),

7,06-7,15 (m, 3H), 4,23-4,33 (m, 1H), 3,94-4,16 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 5H), 1,49-1,65 (m, 3H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 148: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 3,94-4,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 5H), 1,47-1,66 (m, 3H). IEN-EM m/z: 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 152: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 3H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 3H). IEN-EM m/z: 379 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 156: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,02 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28-1,33 (m, 10H). IEN-EM m/z: 433 (M+H)⁺.

15 De una manera similar al Ejemplo 42, los Ejemplos 26, 53, 130, 132-136, 138-139 y 142 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,03-1,0 mmol a partir del intermedio 19 y haluros de heteroarilo disponibles en el mercado: 2-bromo-piridina, 6-bromo-piridin-2- carbonitrilo, 1-yodo-3-metoxi-benceno, (3-yodo-fenil)-dimetil-amina, 1-yodo-4-metoxi-benceno, 4-[3-(3-bromo-fenil)-propil]-morfolina, 1-bromo-3-fluoro-5-metoxi-benceno, 2-(3-yodo-fenoxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona, (4-yodo-fenil)-dimetil-amina, 2-bromo-tiazol y 3-fluoro-5-yodo-benzonitrilo, respectivamente.

20 Ejemplo 130: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05-7,83 (m, a, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,46 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 5H), 2,22-1,46 (m, 10H), IEN-EM m/z: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 132: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, a, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,19-2,45 (m, 10H). IEN-EM m/z: 401 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 133: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08-7,86 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 5H), 2,21-1,46 (m, 10H). IEN-EM m/z: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 134: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,75 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,46-7,27 (m, 3H), 7,24-7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 3,97-3,65 (m, 6H), 2,77-1,47 (m, 20H). IEN-EM m/z: 494 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 135: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,55 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,49-6,39 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 5H), 2,24-1,46 (m, 10H). IEN-EM m/z: 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 136: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93-7,71 (m, a, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36-4,25 (m, a, 1H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,22-1,48 (m, 14H). IEN-EM m/z: 494 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 138: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50-8,07 (m, a, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 6H), 2,22-1,46 (m, 10H). IEN-EM m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 139: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65-7,56 (m, 2H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,05- (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,98-1,55 (m, 8H). IEN-EM m/z: 374 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 142: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,84 (m, 1H), 7,75 (s, a, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 3H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 2,30-1,45 (m, 10H). IEN-EM m/z: 410 (M+H)⁺.

45 De una manera similar al Ejemplo 42, los Ejemplos 59-61, 76 y 141 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,03-4,16 mmol a partir del intermedio 20 y 2-cloro-6-metilpirazina, 3-yodo-benzonitrilo, 2-bromo-6-trifluorometil-piridina, 1,3-difluoro-5-yodo-benceno y 1-bromo-3-fluoro-5-metoxi-benceno comerciales, respectivamente.

Ejemplo 141: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (s, a, 1H), 8,20-8,06 (m, 1H), 7,91 (s, a, 1H), 7,15 (s, a, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,30-1,36 (m, 10H). IEN-EM m/z: 413 (M+H)⁺.

50 De una manera similar al Ejemplo 42, el Ejemplo 75 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,11 mmol a partir del intermedio 21 y disponibles en el mercado 4-yodo-1,2-difluoro-benceno.

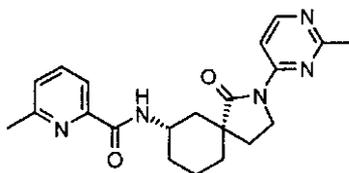
De una manera similar al Ejemplo 42, el Ejemplo 79 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,13 mmol a partir del intermedio 22 y 1-bromo-3,5-difluoro-benceno disponible en el mercado.

De una manera similar al Ejemplo 42, el Ejemplo 78 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 1,04 mmol a partir del intermedio 23 y 1-yodo-3-fluoro-benceno disponible en el mercado.

De una manera similar al Ejemplo 42, el Ejemplo 137 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,1 mmol a partir del intermedio 32 y 1-yodo-3-fluoro-benceno disponible en el mercado.

- 5 Ejemplo 137: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,44 (d, a, J = 8 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,27-1,35 (m, 10H). IEN-EM m/z: 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 62: [2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



- 10 El Ejemplo 62 se preparó a partir del intermedio 18 mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

Se calentaron 4-cloro-2-metilpirimidina (0,019 g, 0,148 mmol), (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico (0,047 g, 0,162 mmol, intermedio 18), dicarbonato de cesio (0,067 g, 0,206 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,031 g, 0,030 mmol) y BINAP racémico (0,055 g, 0,089 mmol) en tolueno (1,0 ml) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla en bruto se enfrió a ta y el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 24-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 40-68 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,4 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil[®] C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences)) para proporcionar 0,032 g (57 %) del compuesto del título, [2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94-4,16 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09-2,24 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,77 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,57-1,69 (m, 3H), 1,33-1,42 (m, 1H). IEN-EM m/z: 380 (M+H)⁺.

De una manera similar al Ejemplo 62, el Ejemplo 65 y 66, 150 y 151 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a una escala de reacción de 2,81 mmol a partir del intermedio 19 y 4-cloro-2-metil-pirimidina y 4-bromo-2-metilpiridina, 4-cloro-2-trifluorometil-pirimidina y 4-cloro-2,6-dimetil-pirimidina disponibles en el mercado, respectivamente.

- 30 Ejemplo 65: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,06-7,15 (m, 3H), 4,23-4,33 (m, 1H), 3,94-4,16 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 5H), 1,49-1,65 (m, 3H). IEN-EM m/z: 383 (M+H)⁺.

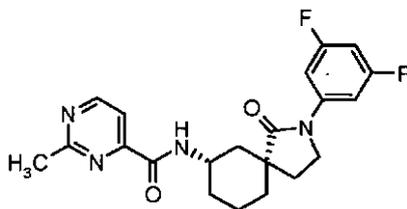
Ejemplo 66: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 4,22-4,31 (m 1H), 3,78-3,83 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,06-2,25 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 5H), 1,46-1,63 (m, 3H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 151: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,14-4,29 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,74-2,01 (m, 5H), 1,44-1,67 (m, 3H). IEN-EM m/z: 437 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 152: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,01-2,16 (m, 2H), 1,73-1,93 (m, 5H), 1,45-1,62 (m, 3H). IEN-EM m/z: 397 (M+H)⁺.

De una manera similar al Ejemplo 62, el Ejemplo 140 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,1 mmol a partir del intermedio 32 y 4-cloro-2-metil-pirimidina disponible en el mercado.

- 45 Ejemplo 140: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, a, 1H), 8,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 3,94-4,18 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,35-2,23 (m, 10H). IEN-EM m/z: 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 76: [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

El Ejemplo 76 también se preparó a partir del intermedio 33 mediante los procesos del Esquema 1, más arriba, de la siguiente manera:

En un matraz de fondo redondo se cargó *cis*-7-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona, HCl (10,8 g, 34,1 mmol), ácido 2-metilpirimidin-4-carboxílico (4,71 g, 34,1 mmol) y BOP (15,1 g, 34,1 mmol). Se añadió cloruro de metileno (218 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (14,2 ml, 102 mmol). La mezcla se calentó hasta ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar 8,8 g (77 %) del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,60 (tt, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,07-2,28 (m, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,37-1,48 (m, 1H). IEN-EM m/z: 401 (M+H)⁺.

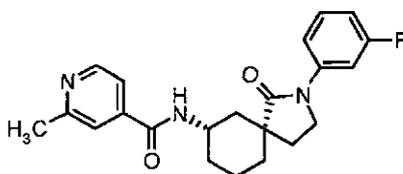
De una manera similar al Ejemplo 76, el Ejemplo 143-146 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,05-0,07 mmol a partir del intermedio 33 y cloruro de tiazol-2-carbonilo, ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico, pentanoílo y cloruro de butirilo disponibles en el mercado, respectivamente.

Ejemplo 143: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 (d, a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 2H), 1,35-2,28 (m, 10H). IEN-EM m/z: 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 144: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 6,54-6,61 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30-2,29 (m, 10H). IEN-EM m/z: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 145: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,31 (m, 2H), 6,56-6,63 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,93-4,05 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H), 1,22-2,23 (m, 16H), 0,91 (m, 3H). IEN-EM m/z: 365 (M+H)⁺.

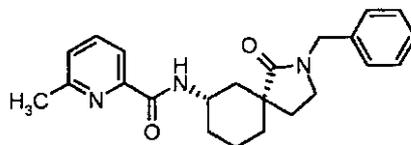
Ejemplo 146: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,30 (m, 2H), 6,56-6,62 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,95-4,06 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 1,21-2,25 (m, 14H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). IEN-EM m/z: 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 78: *cis*-N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida

El Ejemplo 78 se preparó también a partir del intermedio 13 de la siguiente manera:

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-carbámico (0,010 g, 0,028 mmol, intermedio 13) en cloruro de metileno (1,0 ml), se añadieron 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml). Se añadió trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol), seguido de la adición de ácido 2-metilisonicotínico (0,005 g, 0,033 mmol) y BOP (0,015 g, 0,033 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 24-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 28- 56 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,3 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil[®] C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences)) para proporcionar 0,008 g (80 %) del compuesto del título, *cis*-N-[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,82-2,12 (m, 6H), 1,48-1,64 (m, 3H). IEN-EM m/z: 382 (M+H)⁺.

- De una manera análoga al Ejemplo 78, los Ejemplos 68-70, 77 y 93-94 en la Tabla 1 se prepararon a escalas de reacción de 0,03-0,16 mmol a partir del intermedio 13 y ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico, ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, ácido pirimidin-4-carboxílico, ácido isonicotínico, ácido 2-metilisonicotínico, ácido 6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico y ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico disponibles en el mercado, respectivamente.
- 5 Ejemplo 68: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 2H), 2,06-2,29 (m, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,33-1,80 (m, 5H). IEN-EM m/z: 386 (M+H) $^+$.
- 10 Ejemplo 69: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,05-2,27 (m, 3H), 1,37-1,96 (m, 7H). IEN-EM m/z: 383 (M+H) $^+$.
- De una manera similar al Ejemplo 78, los Ejemplos 38-40 en la Tabla 1 se prepararon a una escala de reacción de 0,06 mmol a partir del intermedio 14 y ácidos carboxílicos disponibles en el mercado: ácido 3-fluorobenzoico, ácido picolínico y ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, respectivamente.
- 15 Ejemplo 38: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (s 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,16-3,93 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,23-1,52 (m, 10H). IEN-EM m/z: 383 (M+H) $^+$.
- De una manera similar al Ejemplo 78, los Ejemplos 54-56 en la Tabla 1 se prepararon a una escala de reacción de 0,03 mmol a partir del intermedio 15 y ácidos carboxílicos disponibles en el mercado: ácido picolínico, ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico y ácido pirazin-2-carboxílico, respectivamente.
- 20 Ejemplo 54: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54-8,57 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,34-1,80 (m, 5H). IEN-EM m/z: 386 (M+H) $^+$.
- 25 Ejemplo 55: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,56-6,63 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,07-2,29 (m, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,35-1,83 (m, 5H). IEN-EM m/z: 401 (M+H) $^+$.
- De una manera similar al Ejemplo 78, el Ejemplo 41 en la Tabla 1 se preparó a una escala de reacción de 0,05 mmol a partir del intermedio 16 y ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico disponibles en el mercado.
- 30 Ejemplo 41: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,02 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28-1,33 (m, 10H). IEN-EM m/z: 433 (M+H) $^+$.
- De una manera similar al Ejemplo 78, los Ejemplos 58, 84-85, 89-92, 96 y 149 en la Tabla 1 se prepararon a escalas de reacción de 0,04-0,08 mmol a partir del intermedio 17 y ácidos carboxílicos disponibles en el mercado: ácido 3-clorobenzoico, ácido 3-metil-benzoico, ácido 3,5-difluorobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 3,4-difluorobenzoico, ácido 2-fluorobenzoico, ácido 2-metil-isonicotínico, ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico y ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico, respectivamente.
- 35 Ejemplo 58: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 4,21- 4,32 (m, 1H), 3,94-4,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 5H), 1,47- 1,66 (m, 3H). IEN-EM m/z: 399 (M+H) $^+$.
- 40 Ejemplo 84: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,85- 2,04 (m, 3H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 3H). IEN-EM m/z: 379 (M+H) $^+$.
- Ejemplo 85: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,1 Hz, 1H) 7,62 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,94- 4,03 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 2H), 1,50-1,93 (m, 8H). IEN-EM m/z: 401 (M+H) $^+$.
- 45 Ejemplo 89: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 7,80-7,86 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,44-2,00 (m, 8H). IEN-EM m/z: 383 (M+H) $^+$.
- 50 Ejemplo 149: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16-8,22 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, 2H), 3,94- 4,02 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07-2,24 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 4H), 1,34- 1,42 (m, 1H). IEN-EM m/z: 384 (M+H) $^+$.

Ejemplo 83: (2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico

El Ejemplo 83 se preparó a partir del intermedio 18 mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

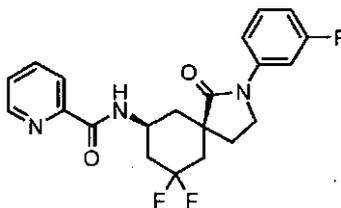
- 5 A una solución de (1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico (0,100 g, 0,348 mmol, intermedio 18) en THF anhidro (5,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,015 g, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,041 ml, 0,348 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 100/0 a 0/100) para proporcionar 0,115 g (88 %) del compuesto del título, (2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,33 (m, 6H), 4,45 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 4H), 1,70-1,89 (m, 3H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H). IEN-EM m/z: 378 (M+H)⁺.

De una manera similar al Ejemplo 83, los Ejemplos 153-155 en la Tabla 1 se prepararon a una escala de reacción de 0,11 mmol a partir del intermedio 18 y yodometano, yodoetano y 1-yodopropano disponibles en el mercado, respectivamente.

- 20 Ejemplo 153: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 3H), 1,26-1,87 (m, 7H). IEN-EM m/z: 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 154: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,13 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,26-1,87 (m, 7H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). IEN-EM m/z: 316 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 155: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 3,20-3,33 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 1,25-1,87 (m, 9H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H). IEN-EM m/z: 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 97: [9,9-Difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico

- 30 El Ejemplo 97, se preparó a partir del intermedio 24 mediante los procesos del **Esquema 1**, más arriba, de la siguiente manera:

- 35 A una solución de *cis*-7-amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona en bruto, que se preparó a partir de éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (0,37 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,01 mmol) en DCM (3,37 ml) se le añadió cloruro de piridin-2-carbonilo·HCl (57,3 mg, 0,322 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, y después se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/EM) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 27-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 38-68 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,3 minutos. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil[®] C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences)) para dar 27 mg del compuesto del título, [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,40-4,56 (m, 1H),

3,77-3,91 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,24-2,44 (m, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, J = 3,4, 12,8, 34,1 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplos 98, 99, 101 y Ejemplo 102:

5 [(5R,7S)-9,9-Difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico; y
 [(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico,
 respectivamente

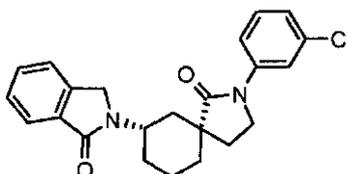
10 Los Ejemplos 101 y 102 se prepararon mediante los procesos del **Esquema 1** a partir de cloruro de piridin-2-carbonilo y el intermedio **A-3** (R² es 3-fluorofenilo) que puede prepararse a partir de éster metílico del ácido *trans*-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (etapa 7 del intermedio 24) mediante las etapas i y j en el **Esquema 6**, más arriba.

15 Una mezcla del Ejemplo 97 y *trans*-diastereómeros, los Ejemplos 101-102, se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak[®] AD, 250x20 mm (Diacel); fase móvil: isopropanol al 15 % en hexano; caudal: 14 ml/min; UV a 254 nm) para dar dos enantiómeros de cada diastereómero. El primer pico de la HPLC quiral se asignó arbitrariamente como el Ejemplo 99, [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, el segundo pico de HPLC quiral se asignó arbitrariamente como Ejemplo 101, [(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, el tercer pico de HPLC quiral se asignó arbitrariamente como Ejemplo 98, [(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, y el cuarto pico de HPLC quiral se asignó arbitrariamente como Ejemplo 102, [(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico.

20 Ejemplo 98: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,40-4,56 (m, 1H), 3,77-3,91 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,24-2,44 (m, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, J = 3,4, 12,8, 34,1 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 99: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,40-4,56 (m, 1H), 3,77-3,91 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,24-2,44 (m, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, J = 3,4, 12,8, 34,1 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 100: *cis*-2-[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

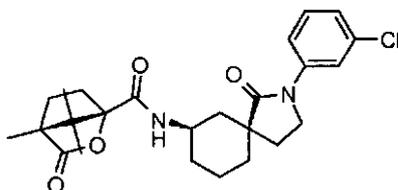


El Ejemplo 100 se preparó a partir del intermedio 1 mediante los procesos del **Esquema 21**, más arriba, de la siguiente manera:

35 Una mezcla de 7-amino-2-(3-cloro-fenil)2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,080 g, 0,287 mmol, intermedio 1), 2-formilbenzoato de metilo (0,047 g, 0,287 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,287 mmol) y una gota de ácido acético en 1,2- dicloroetano (2,0 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 0,013 g (12 %) del compuesto del título, *cis*-2-[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona así como 0,032 g (28 %) del diastereómero *trans*. El punto menos polar en la placa de TLC se asignó como *trans*, y el punto polar se asignó como *cis*, el Ejemplo 100. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,85 (m, 1H), 1,1 A (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,1 Hz), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 2,18-2,34 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 5H). IEN-EM m/z: 395 (M+H)⁺.

45

[(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico



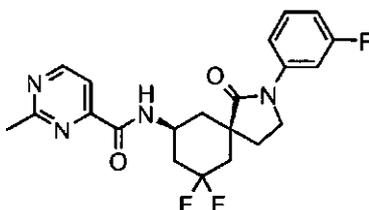
5 Para determinar la estereoquímica absoluta de los compuestos de la invención, se preparó [(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico a partir del intermedio 3 mediante los procesos del **Esquema 1**, más arriba, de la siguiente manera:

10 Se disolvió (5R,7R)-7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-apiro[4,5]decan-1-ona (0,130 g, 0,467 mmol, intermedio 3) en cloruro de metileno (10,0 ml). Se añadió trietilamina (0,0708 g, 0,699 mmol), seguido de la adición de cloruro de ácido (1S)-(-)-canfánico (0,101 g, 0,466 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 0,20 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 5H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,27- 1,35 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). IEN-EM m/z: 459 (M+H)⁺.

15 Un solo cristal de ácido [(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico se cultivó en metanol y su estructura absoluta se determinó y se confirmó por rayos X.

20 De una manera similar a [(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico, [(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico se preparó a una escala de reacción de 0,54 mmol a partir del intermedio 36 y ácido (1S)-(-)-canfánico. Un solo cristal de [(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido (1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico se cultivó en metanol y su estructura absoluta se determinó y se confirmó por rayos X.

Ejemplo 129: [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



30 El Ejemplo 129 se preparó a partir del intermedio 26 mediante los procesos del **Esquema 2**, más arriba, de la siguiente manera:

35 Se pusieron (9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (300 mg, 0,6 mmol), 3-fluoroyodobenceno (287 mg, 1,29 mmol), carbonato potásico (179 mg, 1,29 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 0,647 mmol) y (1R,2R)-*N,N'*-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (92 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla en bruto se enfrió a ta y se diluyó con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con amoníaco agua/agua (1:1, 2 x 20 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un sistema *CombiFlash*[®] (cartucho de gel de sílice de 25 g; gradiente:(acetato de etilo del 0 al 50 % en DCM) para proporcionar 135 mg (35 %) del compuesto del título, [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 5,0, 1H), 7,94 (d, J = 8,2, 1H), 7,83 (d, J = 5,0, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-1,74 (m, 6H), 1,69 (t, J = 12,8, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

40 La mezcla de dos enantiómeros del Ejemplo 129 se resolvió por HPLC (columna: Chiralpak[®] AD, 250 x 20 mm (Diacel); fase móvil: isopropanol al 15 % en hexano; caudal: 14 ml/min; UV a 254 nm) para dar dos enantiómeros. El primer pico de HPLC quiral se asignó arbitrariamente como Ejemplo 103, [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-

fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, y el segundo pico de HPLC quiral se asignó arbitrariamente como Ejemplo 104, [(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico.

5 De una manera análoga al Ejemplo 129, el Ejemplo 105 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,216 mmol a partir del intermedio 26 y 3,5-difluoroyodobenceno disponibles en el mercado.

De una manera análoga al Ejemplo 129, los Ejemplos 106 y 110-112 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,097-0,233 mmol a partir del intermedio 28 y 4-fluoroyodobenceno, 3,5-difluoroyodobenceno, 2-cloro-5-fluoropiridina, 4-cloro-2-metilpirimidina disponibles en el mercado, respectivamente.

10 De una manera análoga al Ejemplo 129, los Ejemplos 107-109 en la Tabla 1 (más adelante) se prepararon a escalas de reacción de 0,093-0,233 mmol a partir del intermedio 27 y 3-fluoroyodobenceno, 4-cloro-2-metilpirimidina, 2-cloro-5-fluoropiridina comerciales, respectivamente.

De una manera análoga al Ejemplo 129, el Ejemplo 128 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 0,214 mmol a partir del intermedio 29 y 4-cloro-2-metilpirimidina disponible en el mercado.

15 De una manera similar a los Ejemplos 103 y 104, los Ejemplos 110, 109 y 128 en la Tabla 1 (más adelante) se separaron en sus enantiómeros correspondientes: Ejemplo 113 (1^{er} pico) y 114 (2^o pico), 120 (1^{er} pico) y 121 (2^o pico), y 127 (1^{er} pico) por HPLC quiral, respectivamente.

Ejemplo 103: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 5,0, 1H), 7,94 (d, J = 8,2, 1H), 7,83 (d, J = 5,0, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-1,74 (m, 6H), 1,69 (t, J = 12,8, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 104: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 5,0, 1H), 7,94 (d, J = 8,2, 1H), 7,83 (d, J = 5,0, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-1,74 (m, 6H), 1,69 (t, J = 12,8, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 105: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, J = 5,0, 1H), 8,57 (d, J = 5,0, 1H), 7,84 (d, J = 5,0, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,59-6,51 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,40-1,97 (m, 8H). IEN-EM m/z: 437 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 106: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58-8,55 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 2,70-1,81 (m, 7H), 1,73 (t, J = 12,8, 1H). IEN-EM m/z: 404 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 107: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45-1,84 (m, 6H), 1,75 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 108: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,19-3,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,40-1,82 (m, 6H), 1,72 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 416 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 109: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43-1,83 (m, 6H), 1,76 (t, J = 12,8 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 419 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 110: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,46-1,82 (m, 6H), 1,71 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 111: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,42-1,81 (m, 6H), 1,74 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 405 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 112: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58-8,51 (m, 2H), 8,22-8,16 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,22-3,97 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,43-1,82 (m, 6H), 1,71 (t, J = 12,6 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 113: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,46-1,82 (m, 6H), 1,71 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 422 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 114: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,46-1,82 (m, 6H), 1,71 (t, J = 12,7 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 422 (M+H)⁺.

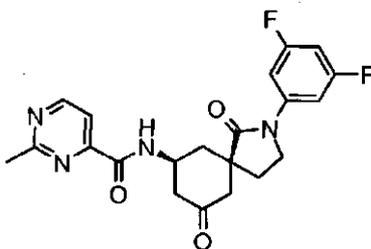
Ejemplo 120: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,19- 4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,40-2,07 (m, 5H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,67 9t, J = 12,3, 1H). IEN-EM m/z: 419 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 121: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,19- 4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,40-2,07 (m, 5H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,67 9t, J = 12,3, 1H). IEN-EM m/z: 419 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 127: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50- 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43-1,83 (m, 6H), 1,76 (t, J = 12,8 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 419 (M+H) $^+$.

Ejemplo 128: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,19- 4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,40-2,07 (m, 5H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,67 9t, J = 12,3, 1H). IEN-EM m/z: 419 (M+H) $^+$.

15 **Ejemplo 115: [2-(3,5-Difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico**



El Ejemplo 115 se preparó a partir del intermedio 30 mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

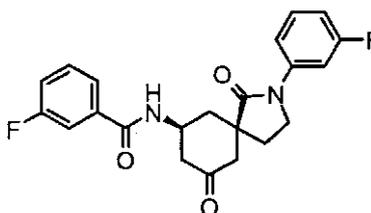
20 A una solución de *cis*-13-amino-9-(3,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona (300 mg, 0,887 mmol) y ácido 2-metilpirimidin-4-carboxílico (128 mg, 1,05 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió PYBOP (508 mg, 0,975 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 70 % en hexanos) para dar un intermedio (300 mg), que se disolvió en THF (5 ml), seguido de la adición de HCl 3,0 M en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se suspendió en DCM (20 ml) y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 80 % en hexanos) para dar 190 mg (49 % en 2 etapas) del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,65 (tt, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,62-4,50 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 2,96-2,76 (m, 5H), 2,59 (dd, J = 13,6, 11,4 Hz, 1H), 2,44-2,09 (m, 5H). IEN-EM m/z: 415 (M+H) $^+$.

30

De una manera análoga al Ejemplo 115, el Ejemplo 124 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó a una escala de reacción de 1,15 mmol a partir del intermedio 31 y ácido 6-metilpicolínico disponible en el mercado.

35 Ejemplo 124: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,61- 4,49 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,81 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,56 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,43-2,07 (m, 5H). IEN-EM m/z: 396 (M+H) $^+$.

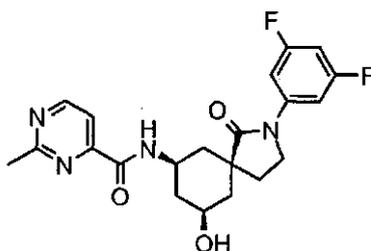
Ejemplo 123: *cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida



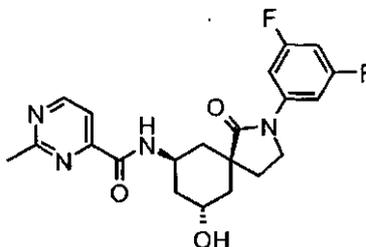
40 El Ejemplo 123 se preparó a partir del intermedio 31 mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

5 A una solución de *cis*-13-amino-9-(3-fluoro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4,1,4,3]tetradecan-8-ona (370 mg, 1,15 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de 3-fluorobenzoilo (220 mg, 1,38 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc del 0 al 70 % en hexanos) para dar un intermedio (300 mg), que se disolvió en THF (5 ml), seguido de la adición de HCl 3,0 M en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se suspendió en DCM (20 ml) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 80 % en hexanos) para dar 162 mg (21 % en 2 etapas) del compuesto del título, *cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,51 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,33-2,11 (m, 4H). IEN-EM m/z: 399 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 116: [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico**



Ejemplo 117: [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



20 Ruta 1: Los Ejemplos 116 y 117 se prepararon a partir del Ejemplo 115 mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

La mezcla de reacción de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (40 mg, 0,0965 mmol) y borohidruro sódico (7,3 mg, 0,193 mmol) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar dos diastereómeros. El primer pico de la HPLC (purificado en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/EM). Gradiente: acetonitrilo en agua, 18-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 23-46 % de acetonitrilo se usó entre 0,6-3,0 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) se asignó como Ejemplo 116, y el segundo pico de la HPLC se asignó como Ejemplo 117, [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (6 mg).

35 Ejemplo 116: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,67-6,60 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 4,01-4,17 (m, 1H), 3,90-3,74 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,01-1,44 (m, 5H). IEN-EM m/z: 417 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 117: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,67-6,58 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,16-1,72 (m, 6H). IEN-EM m/z: 417 (M+H)⁺.

Ruta 2: El Ejemplo 117 también se preparó de la siguiente manera:

5 A una solución de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (20 mg, 0,048 mmol) THF (3 ml) se le añadió 1,0 M de L-Selectride en THF (0,1 ml, 0,1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se inactivó con hielo. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 5 mg (25 %) del compuesto del título.

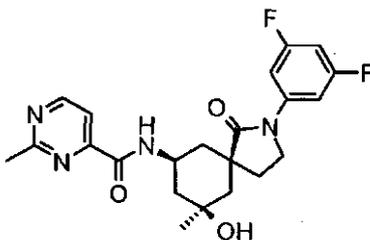
De una manera análoga (ruta 2) al Ejemplo 117, el Ejemplo 125 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó una escala de reacción de 0,176 mmol a partir del Ejemplo 123.

10 Ejemplo 125: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s a, 1H), 7,62-7,46 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,89- 3,70 (m, 2H), 2,26-2,01 (m, 4H), 1,81 (dc, J = 14,4, 4,6 Hz, 2H), 1,64 (dc, J = 9,7, 4,0 Hz, 1H), 1,45 (dc, J = 13,4, 9,4 Hz, 1H). IEN-EM m/z: 401 (M+H)⁺.

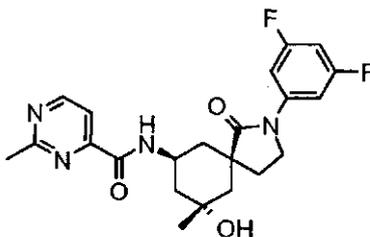
De una manera análoga (ruta 2) al Ejemplo 117, el Ejemplo 126 en la Tabla 1 (más adelante) se preparó una escala de reacción de 0,114 mmol a partir del Ejemplo 124.

15 Ejemplo 126: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,72- 4,60 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,21- 2,00 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 3H). IEN-EM m/z: 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 119: [2-(3,5-Difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



20 **Ejemplo 118: [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico**



Los Ejemplos 119 y 118 se prepararon a partir del Ejemplo 115 mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

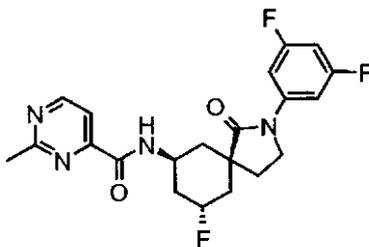
25 A una solución de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (30 mg, 0,0724 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (0,05 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con un sistema de purificación RP-HPLC/EM (gradiente: acetonitrilo en agua, 24-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 26-56 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,4 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm) para proporcionar dos diastereómeros. El primer pico de la HPLC se asignó como Ejemplo 119, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (2 mg), y el segundo pico de la HPLC se asignó como Ejemplo 118, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (3 mg).

35 Ejemplo 118: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91(d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,84- 3,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,18-2,00

(m, 2H), 1,92 (d, J = 14,2, 1H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). IEN-EM m/z: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 119: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,84- 3,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,92 (d, J = 14,2, 1H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). IEN-EM m/z: 431 (M+H)⁺.

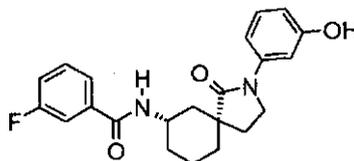
5 **Ejemplo 122: [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico**



El Ejemplo 122 se preparó a partir de Ejemplo 117 mediante los procesos del **Esquema 23**, más arriba, de la siguiente manera:

10 A una solución de [2-(3,5-difluorfenil)-9- hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (en bruto, <0,121 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DAST (20,3 µl, 0,154 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al
15 70 % en hexanos) para dar 2 mg del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,54 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,22-5,05 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,74-1,54 (m, 2H). IEN-EM m/z: 419 (M+H)⁺.

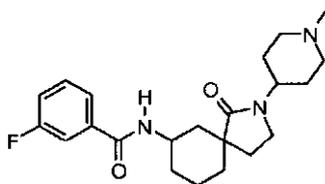
20 **Ejemplo 131: *cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida**



El Ejemplo 131 se preparó a partir del Ejemplo 130 mediante los procesos del **Esquema 22** (etapa c), más arriba, de la siguiente manera:

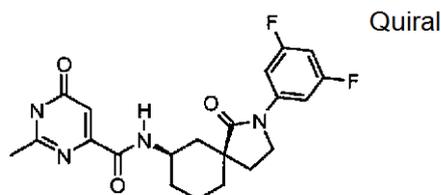
25 En un vial que contenía *cis*-3-fluoro-*N*-[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida (150 mg, 0,38 mmol) se añadieron 20 ml de diclorometano. La solución se enfrió a -70 °C. Se añadieron 2 ml de tribromuro de boro 2 M en diclorometano y la mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó a ta durante 40 h.

La reacción se interrumpió con agua fría y la fase orgánica se separó. El precipitado se extrajo con DCM y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se purificaron en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/EM) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 % en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 27-56 % de acetonitrilo se usó entre 0,75-3,4 min para separar las impurezas de elusión similar. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de acetato amónico. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm (GL Sciences)) para proporcionar
30 50 mg (26 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,52 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,58 (s, a, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,24-1,44 (m, 10H).
35 IEN-EM m/z: 383,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 157: 3-Fluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida

El Ejemplo 157 se preparó a partir del intermedio 35 mediante los procesos del **Esquema 24**, más arriba, de la siguiente manera:

- 5 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,135 g, 0,285 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml). Se añadieron 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 ml), la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 3/2; con el método C de CL-EM, el primer pico con un TR de 0,77 min se asignó como *cis*, y el segundo pico un TR de 0,81 min se asignó como *trans*). IEN-EM m/z: 374 (M+H)⁺. Se usó en la
- 10 siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvió 3-fluoro-N-(1-oxo-2-piperidin-4-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida (0,050 g, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (2,3 ml), se añadió formaldehído (0,011 g, 0,13 mmol, solución acuosa al 37 %), seguido de la adición de triacetoxiboronhidruro sódico (0,043 g, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se inactivó con hielo. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con RP-HPLC/EM) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 5-95 % en 2,5 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un ligero gradiente entre 5-20 % de acetonitrilo se usó entre 0,5-2,0 min. Caudal: 77 ml/min. Aditivo de fase móvil: 84 mM de formiato amónico. Columna: SunFire C18, 19 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) para proporcionar 0,011 g (21 %) del compuesto del título 3-fluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (s, 0,6 H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,92 (d, J = 6,8 Hz, 0,4 H), 4,55-4,65 (m, 0,4 H), 4,27-4,37 (m, 0,6 H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,21-3,34 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,29 (s, 1,8 H), 2,28 (s, 1,2H), 1,30-2,24 (m, 16H). IEN-EM m/z: 388 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 159: [(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico

- 25 El Ejemplo 159 se preparó a partir del intermedio 36 mediante los procesos del **Esquema 1**, más arriba, de la siguiente manera:

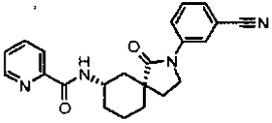
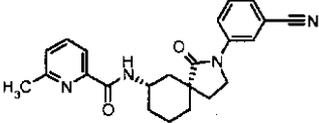
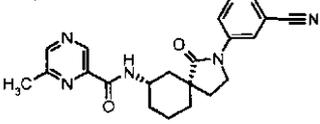
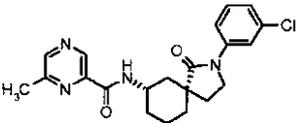
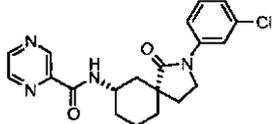
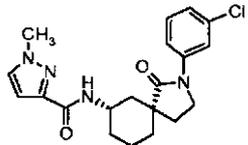
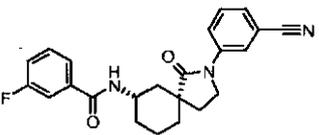
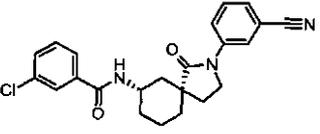
A una solución del intermedio 36, (5R,7R)-7-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4,5]decan-1-ona (80 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,14 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió ácido 6-hidroxi-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (49 mg, 0,32 mmol), HOBt (51 mg, 0,38 mmol) y EDCI (73 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró con Genevac y el residuo resultante se purificó con un sistema de purificación de espectrometría (RP-HPLC/EM) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25- 95 % en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato amónico. Columna: Inertsil C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) para proporcionar 26 mg (22 %) del compuesto del título [(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,0 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,56-6,63 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1 H), 3,73-3,80 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04-2,26 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,34-1,80 (m, 5H). IEN-EM m/z: 417 (M+H)⁺.

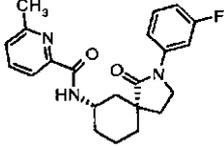
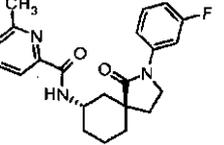
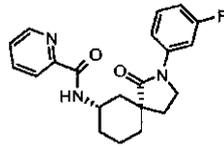
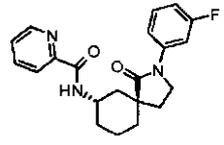
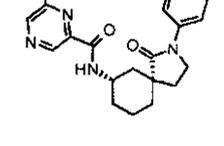
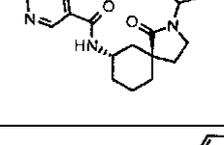
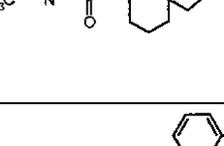
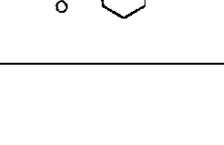
30

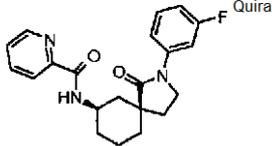
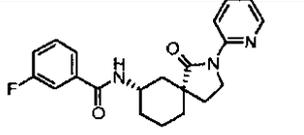
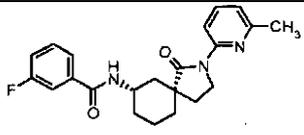
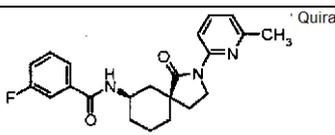
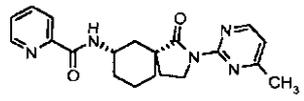
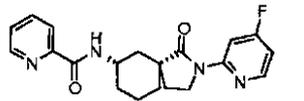
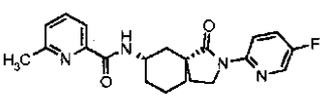
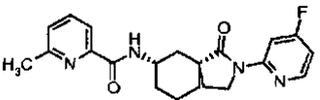
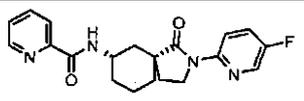
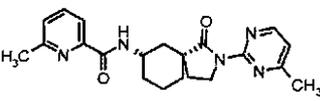
35

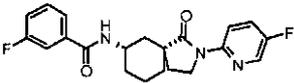
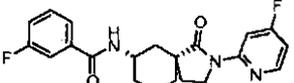
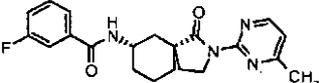
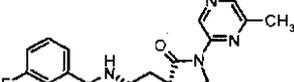
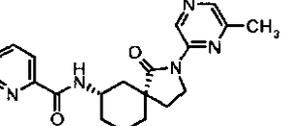
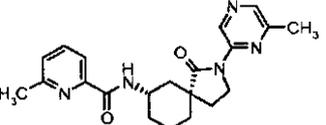
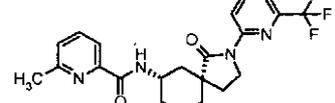
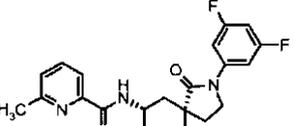
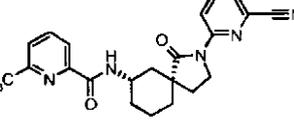
Tabla 1: Derivados de Espiroactama

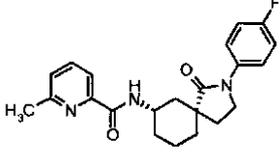
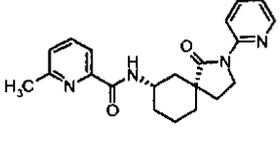
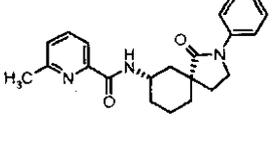
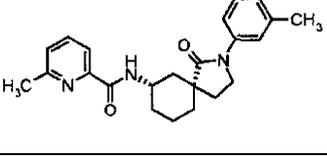
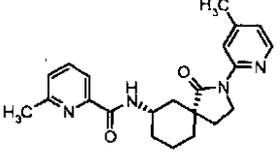
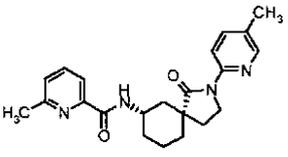
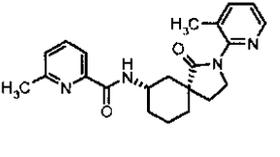
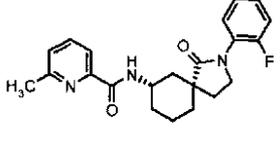
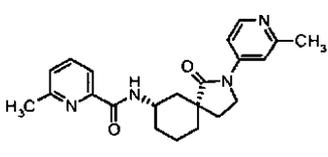
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
1		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,46 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
2		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,39 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
3		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,54 Masa cacl.: 397 m/z (M+H): 398
4		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,47 Masa cacl.: 397 m/z (M+H): 398
5		[(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
6		[(5S,7S)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
7		[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,26 Masa cacl.: 364 m/z (M+H): 365
8		3-cloro-N-[2-(6-metil-piridiri-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,49 Masa cacl.: 397 m/z (M+H): 398

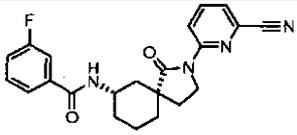
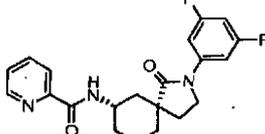
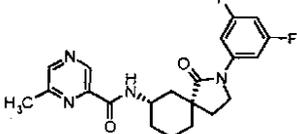
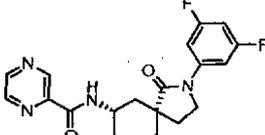
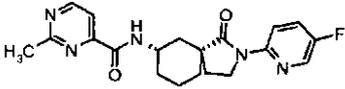
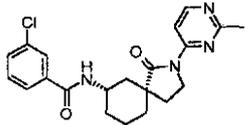
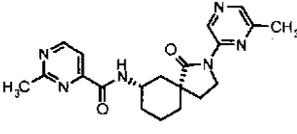
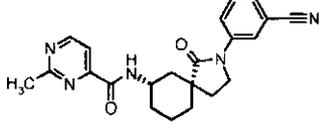
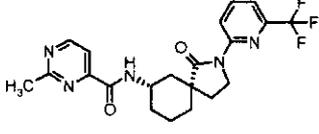
Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
9		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,20 Masa cacl.: 374 m/z (M+H): 375
10		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,30 Masa cacl.: 388 m/z (M+H): 389
11		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,15 Masa cacl.: 389 m/z (M+H): 390
12		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 398 m/z (M+H): 399
13		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pirazin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,23 Masa cacl.: 384 m/z (M+H): 385
14		[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il] amida del ácido cis-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	Método: C TR: 1,21 Masa cacl.: 386 m/z (M+H): 387
15		cis-N-[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,30 Masa cacl.: 391 m/z (M+H): 392
16		cis-N-[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-cloro-benzamida	Método: C TR: 1,40 Masa cacl.: 407 m/z (M+H): 408

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
17		[2-(3- fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: B TR: 1,00 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
18		[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: B TR: 1,10 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
19		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: B TR: 0,82 Masa cacl.: 367 m/z (M+H): 368
20		[2-(3- fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-piridin-2- carboxílico	Método: B TR: 0,95 Masa cacl.: 367 m/z (M+H): 368
21		[2-(3- fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: B TR: 0,84 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
22		[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: B TR: 0,89 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
23		[2-(6- metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
24		trans-3-Fluoro-N-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,43 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382

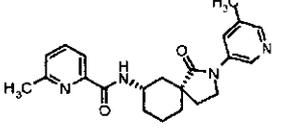
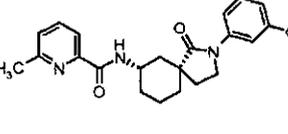
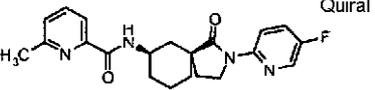
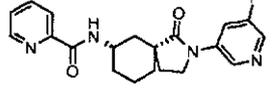
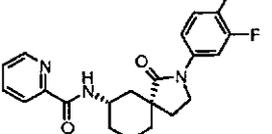
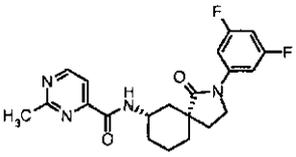
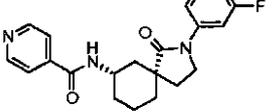
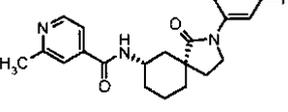
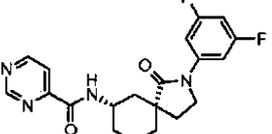
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
25		[(5R,7R)-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,30 Masa cacl.: 367 m/z (M+H): 368
26		3-Fluoro-N-(1-oxo-2-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida	Método: C TR: 1,26 Masa cacl.: 367 m/z (M+H): 368
27		cis-3-Fluoro-N-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,39 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
28		3-Fluoro-N-[(5R,7R)-2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
29		[2-(4-metil-pirimidiri-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 0,75 Masa cacl.: 365 m/z (M+H): 366
30		[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,16 Masa cacl.: 368 m/z (M+H): 369
31		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,28 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
32		[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,30 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
33		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,15 Masa cacl.: 368 m/z (M+H): 369
34		[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 0,88 Masa cacl.: 379 m/z (M+H): 380

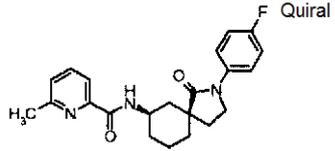
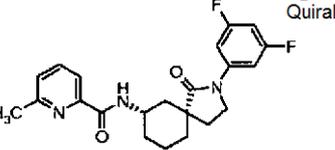
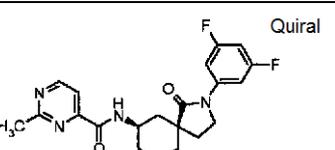
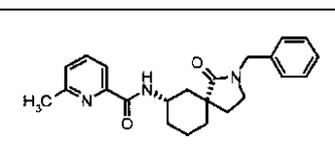
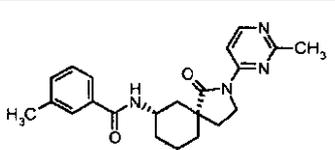
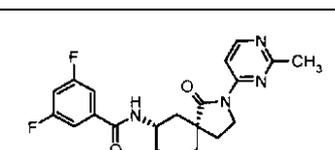
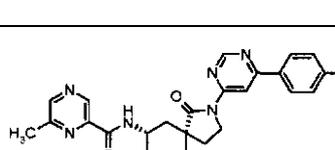
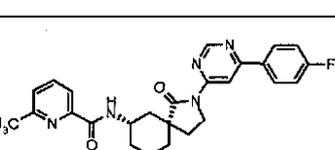
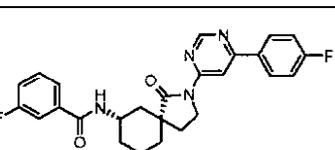
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
35		cis-3-Fluoro-N-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,28 Masa cacl.: 385 m/z (M+H): 386
36		cis-3-Fluoro-N-[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,28 Masa cacl.: 385 m/z (M+H): 386
37		cis-3-Fluoro-N-[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 0,92 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
38		cis-3-Fluoro-N-[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,25 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
39		[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,10 Masa cacl.: 365 m/z (M+H): 366
40		[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,25 Masa cacl.: 379 m/z (M+H): 380
41		[1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,59 Masa cacl.: 432 m/z (M+H): 433
42		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,48 Masa cacl.: 399 m/z (M+H): 400
43		[2-(6-ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 389 m/z (M+H): 390

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
44		[2-(4-fluoro-phenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,36 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
45		(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,26 Masa cacl.: 364 m/z (M+H): 365
46		(1-oxo-2-fenil-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,32 Masa cacl.: 363 m/z (M+H): 364
47		(1-oxo-2-m-tolil-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,41 Masa cacl.: 377 m/z (M+H): 378
48		[2-(4-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
49		[2-(5-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
50		[2-(3-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,10 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
51		[2-(2-fluoro-phenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,27 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
52		[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,15 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379

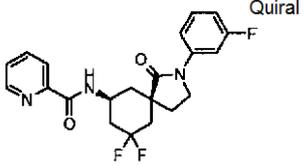
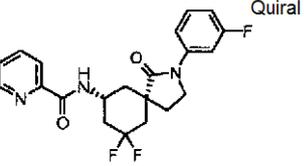
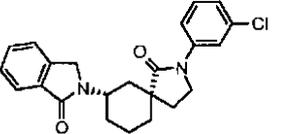
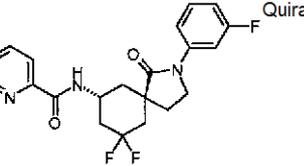
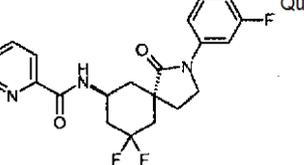
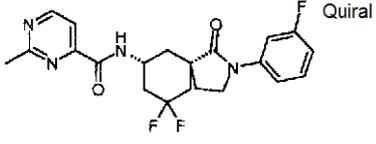
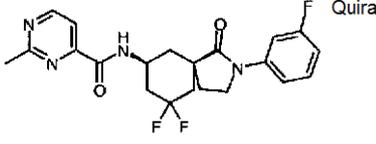
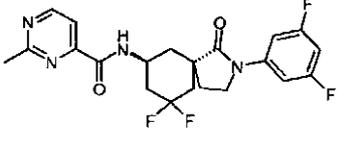
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
53		cis-N-[2-(6-Ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 392 m/z (M+H): 393
54		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]- amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,39 Masa cacl.: 385 m/z (M+H): 386
55		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
56		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pirazin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,26 Masa cacl.: 386 m/z (M+H): 387
57		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,04 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
58		cis-3-cloro-N-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,32 Masa cacl.: 398 m/z (M+H): 399
59		[2-(6- metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza- espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-2-metil-pirimidin- 4-carboxílico	Método: C TR: 1,04 Masa cacl.: 380 m/z (M+H): 381
60		[2-(3- cianofenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,13 Masa cacl.: 389 m/z (M+H): 390
61		[1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,43 Masa cacl.: 433 m/z (M+H): 434

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
62		[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,21 Masa cacl.: 379 m/z (M+H): 380
63		[2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 0,90 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
64		[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,04 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
65		cis-3-Fluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,21 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
66		cis-3-Fluoro-N-[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,15 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
67		[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,42 Masa cacl.: 399 m/z (M+H): 400
68		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-5-Fluoro-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,36 Masa cacl.: 385 m/z (M+H): 386
69		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,23 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
70		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,16 Masa cacl.: 368 m/z (M+H): 369

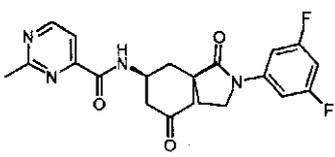
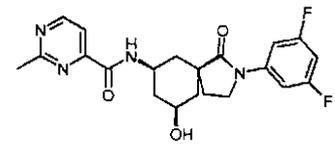
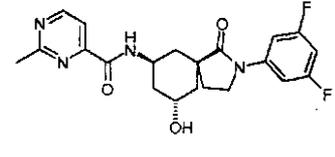
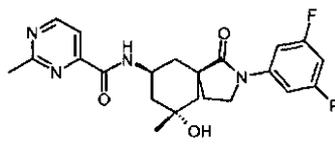
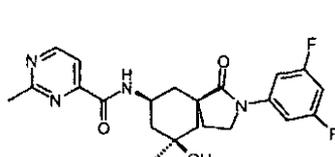
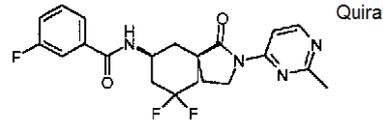
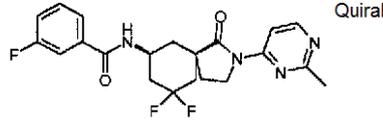
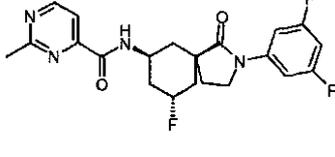
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
71		[2-(5- metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro-[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,14 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
72		[2-(3- metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 393 m/z (M+H): 394
73		[(5R,7R)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,28 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
74		[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 0,94 Masa cacl.: 368 m/z (M+H): 369
75		[2-(3,4-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 385 m/z (M+H): 386
76		[2- (3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-piridmidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,31 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
77		cis-N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-isonicotinamida	Método: C TR: 1,13 Masa cacl.: 367 m/z (M+H): 368
78		cis-N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil isonicotinamida	Método: C TR: 1,19 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
79		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-azaespiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pirimidin-4-ácido carboxílico	Método: C TR: 1,24 Masa cacl.: 386 m/z (M+H): 387

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
80		6-metil-piridin-2- ácido carboxílico [(5R,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
81		6-metil-piridin-2- ácido carboxílico [(5S,7S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida	Método: C TR: 1,46 Masa cacl.: 399 m/z (M+H): 400
82		[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,30 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
83		(2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)- amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,29 Masa cacl.: 377 m/z (M+H): 378
84		cis-3-Metil-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,24 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
85		cis- 3,5-Difluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,29 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
86		{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il}-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,31 Masa cacl.: 460 m/z (M+H): 461
87		{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il}-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,54 Masa cacl.: 459 m/z (M+H): 460
88		cis-3-Fluoro-N-[2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,52 Masa cacl.: 462 m/z (M+H): 463

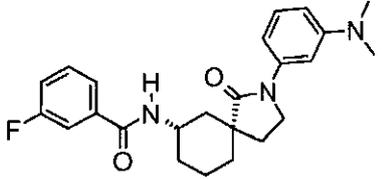
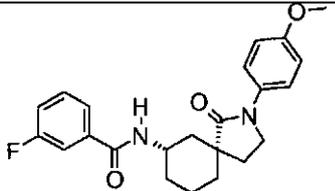
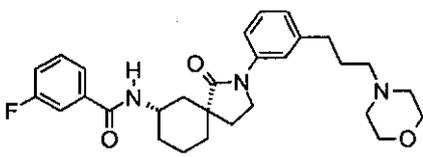
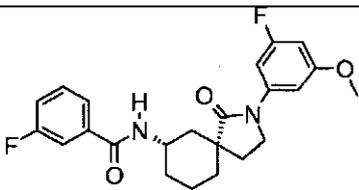
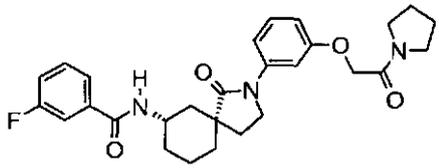
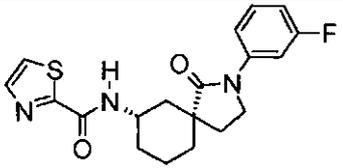
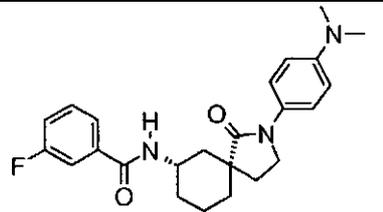
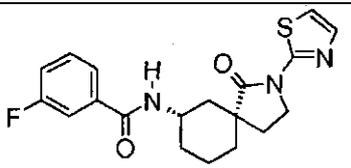
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
89		cis-4-Fluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,20 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
90		cis-3,4-Difluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,25 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
91		cis-2-Fluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida	Método C: TR: 1,18 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383
92		cis-2-metil-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- isonicotinamida amida	Método: C TR: 0,99 Masa cacl.: 379 m/z (M+H): 380
93		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,14 Masa cacl.: 397 m/z (M+H): 398
94		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,51 Masa cacl.: 435 m/z (M+H): 436
95		N-[(5R,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil- isonicotinamida	Método: C TR: 1,19 Masa cacl.: 381 m/z (M+H): 382
96		[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,35 Masa cacl.: 433 m/z (M+H): 434
97		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,27 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404

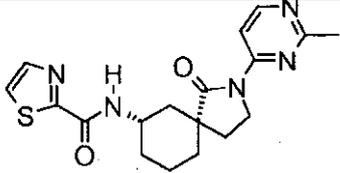
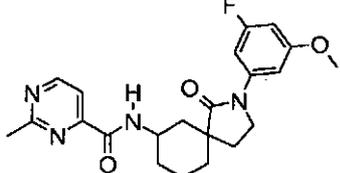
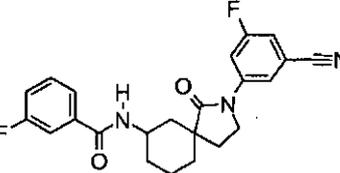
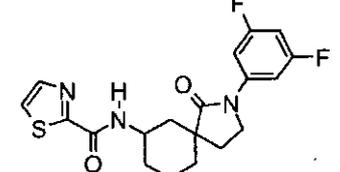
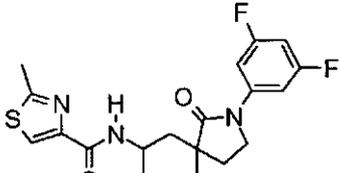
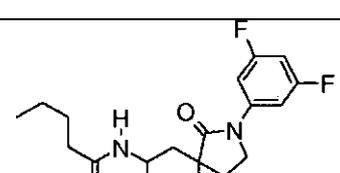
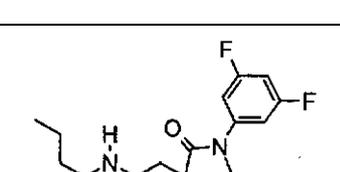
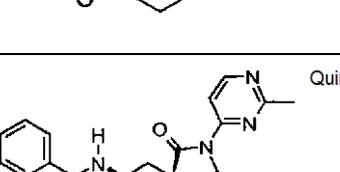
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
98		[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico (el tercer pico de HPLC quiral, asignación arbitraria)	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404
99		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico (el primer pico de HPLC quiral, asignación arbitraria)	Método: C TR: 1,35 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404
100		cis-2-[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (punto relativamente polar en TLC, asignación arbitraria)	Método: C TR: 1,41 Masa cacl.: 394 m/z (M+H): 395
101		[(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,37 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404
102		[(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404
103		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,28 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
104'		[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,28 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
105		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,35 Masa cacl.: 436 m/z (M+H): 437

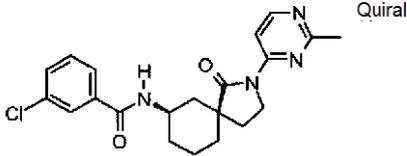
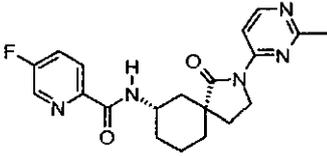
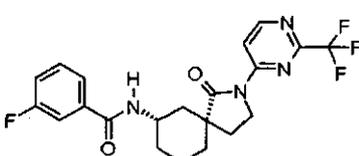
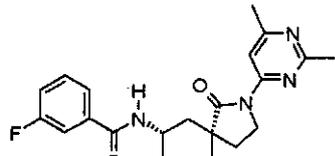
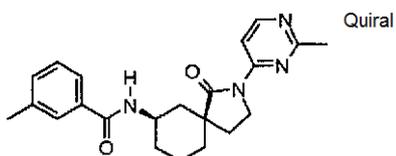
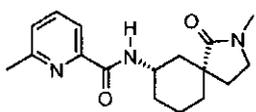
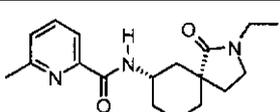
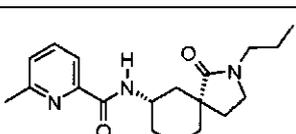
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
106		[9,9-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,3 Masa cacl.: 403 m/z (M+H): 404
107		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,45 Masa cacl.: 437 m/z (M+H): 438
108		[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,28 Masa cacl.: 415 m/z (M+H): 416
109		[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,4 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
110		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,43 Masa cacl.: 421 m/z (M+H): 422
111		[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,3 Masa cacl.: 404 m/z (M+H): 405
112		[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,18 Masa cacl.: 401 m/z (M+H): 402
113		[[5S,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,48 Masa cacl.: 421 m/z (M+H): 422
114		[[5R,7S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,47 Masa cacl.: 421 m/z (M+H): 422

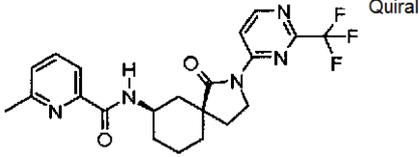
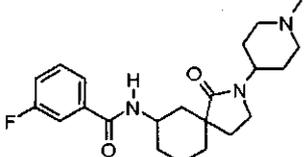
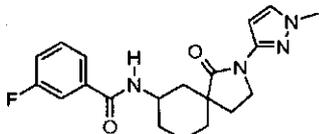
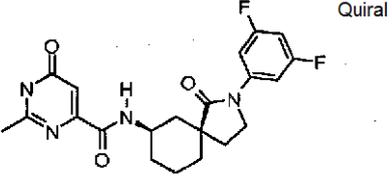
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
115		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,11 Masa cacl.: 414 m/z (M+H): 415
116		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 0,96 Masa cacl.: 416 m/z (M+H): 417
117		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,04 Masa cacl.: 416 m/z (M+H): 417
118		[(5R,7S,9S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil]-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,15 Masa cacl.: 430 m/z (M+H): 431
119		[(5R,7S,9R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,02 Masa cacl.: 430 m/z (M+H): 431
120	 Quiral	N-[(5S,7R)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
121	 Quiral	N-[(5R,7S)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
122		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,38 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
123		cis-3-Fluoro-N-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,33 Masa cacl.: 398 m/z (M+H): 399
124		[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,43 Masa cacl.: 395 m/z (M+H): 396
125		trans-3-Fluoro-N-[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,18 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
126		[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido trans-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,27 Masa cacl.: 397 m/z (M+H): 398
127		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A TR: 1,43 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
128		cis-N-[9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,39 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
129		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,21 Masa cacl.: 418 m/z (M+H): 419
130		cis-3-Fluoro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,29 Masa cacl.: 396 m/z (M+H): 397
131		Cis-3-Fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: A TR: 1,02 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
132		Cis- <i>N</i> -[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3-dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A TR: 1,37 Masa cacl.: 400 m/z (M+H): 401
133		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -[-(2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-]benzamida.	Método: A TR: 1,24 Masa cacl.: 396 m/z (M+H): 397
134		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -[2-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil]-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: A TR: 1,09 Masa cacl.: 493 m/z (M+H): 494
135		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: A TR: 1,36 Masa cacl.: 414 m/z (M+H): 415
136		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -[1-oxo-2-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: A TR: 1,25 Masa cacl.: 493 m/z (M+H): 494
137		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-tiazol-2-carboxílico	Método: A TR: 1,33 Masa cacl.: 373 m/z (M+H): 374
138		cis- <i>N</i> -[2-(4-Dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A TR: 1,42 Masa cacl.: 409 m/z (M+H): 410
139		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -(1-oxo-2-tiazol-2-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida	Método: A TR: 1,21 Masa cacl.: 373 m/z (M+H): 374

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
140		(2-(2- metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-tiazol-2- carboxílico	Método: A TR: 1,05 Masa cacl.: 371 m/z (M+H): 372
141		[2-(3- fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A TR: 1,30 Masa cacl.: 412 m/z (M+H): 413
142		cis-N-[2-(3-Ciano-5-fluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]d ec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A TR: 1,44 Masa cacl.: 409 m/z (M+H): 410
143		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-tiazol-2-carboxílico	Método: A TR: 1,43 Masa cacl.: 391 m/z (M+H): 392
144		[2-(3,5-difluorobencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-a mida del ácido cis-2-metil-tiazol-4-carboxílico	Método: A TR: 1,43 Masa cacl.: 405 m/z (M+H): 406
145		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pentanoico	Método: A TR: 1,43 Masa cacl.: 364 m/z (M+H): 365
146		cis-N-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-butiramida	Método: A TR: 1,30 Masa cacl.: 350 m/z (M+H): 351
147		3-Fluoro-N- [(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,21 Masa cacl.: 382 m/z (M+H): 383

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
148		3-cloro- <i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida	Método: C TR: 1,32 Masa cacl.: 398 m/z (M+H): 399
149		[(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido cis-5-fluoro-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,28 Masa cacl.: 383 m/z (M+H): 384
150		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -[1-oxo-2-(2-trifluorometil- pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamid a	Método: C TR: 1,48 Masa cacl.: 436 m/z (M+H): 437
151		cis- <i>N</i> -[2-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C TR: 1,34 Masa cacl.: 396 m/z (M+H): 397
152		3-Metil- <i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,24 Masa cacl.: 378 m/z (M+H): 379
153		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -(2-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida	Método: C TR: 1,03 Masa cacl.: 301 m/z (M+H): 302
154		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -(2-etil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida	Método: C TR: 1,11 Masa cacl.: 315 m/z (M+H): 316
155		cis-3-Fluoro- <i>N</i> -(2-propil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)- benzamida	Método: C TR: 1,20 Masa cacl.: 329 m/z (M+H): 330

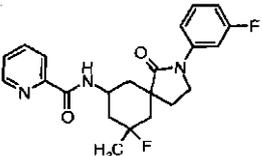
Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO	CL-EM
156		[(5R,7R)-1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C TR: 1,54 Masa cacl.: 432 m/z (M+H): 433
157		3-Fluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 0,84, 0,87 Masa cacl.: m/z (M+H): 388
158		3-Fluoro-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida	Método: C TR: 1,14 Masa cacl.: 370 m/z (M+H): 371
159		[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico	Método: C TR: 1,15 Masa cacl.: 416 m/z (M+H): 417

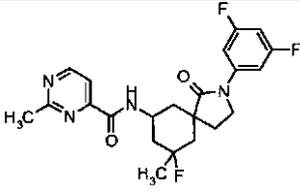
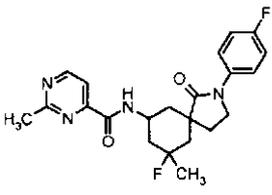
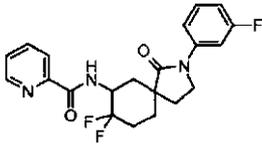
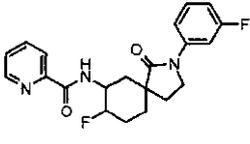
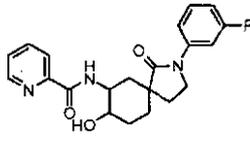
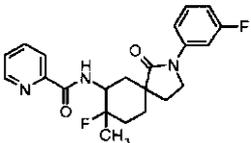
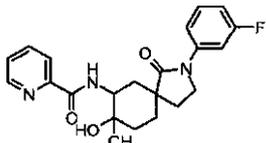
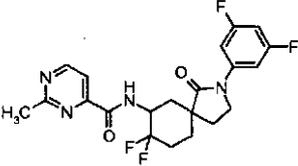
Los Ejemplos 160-162 pueden prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 23** en el presente documento a partir del compuesto **23**, que puede prepararse de la reducción de ácido 5-hidroxi-isoftálico disponible en el mercado (compuesto **22**) mediante los procesos de la etapa a indicados en el **Esquema 6**, más arriba.

- 5 Los Ejemplos 163-177 pueden prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 19** en el presente documento a partir del compuesto **41** ($R^2 = 3$ -fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo o 4-fluorofenilo), que puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 8** en el presente documento de a partir de éster dimetílico del ácido 4-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico disponibles en el mercado (compuesto **32**).

- 10 Los Ejemplos 178-201 pueden prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 20** en el presente documento a partir del compuesto **49** ($R^2 = 3$ -fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo o 4-fluorofenilo), que puede prepararse mediante los procesos indicados en el **Esquema 9** en el presente documento a partir del compuesto **8**, que puede prepararse fácilmente mediante esterificación de añadió ciclohexano-1,3-dicarboxílico disponible en el mercado (compuesto **7**) mediante los procesos de la etapa a indicado n el **Esquema 4**, más arriba.

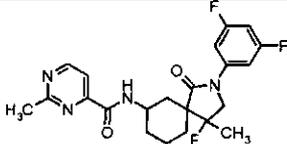
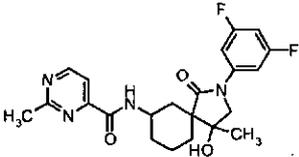
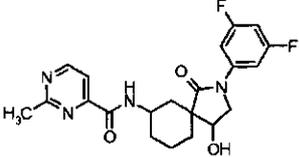
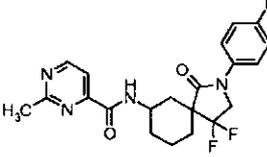
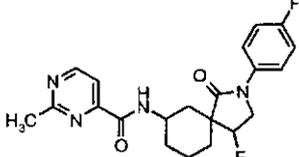
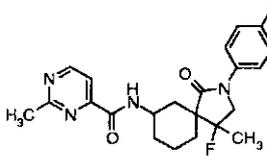
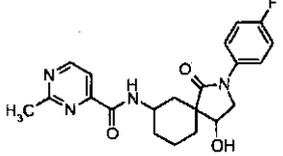
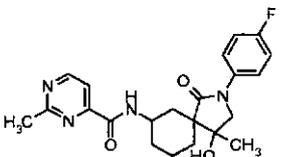
Tabla 2: Compuestos hipotéticos

Ejemplo N°	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
160		[9-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
161		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida
162		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [9-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
163		[8,8- difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
164		[8- fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
165		[2-(3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
166		[8- fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-8- metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
167		[2- (3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-8- metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
168		[2-(3,5-difluoro- fenil)-8,8-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
169		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
170		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida
171		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
172		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
173		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [8,8-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
174		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida
175		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida
176		2-metil-pirimidin-4-ácido carboxílico [2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
177		[2-(4-fluoro- fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
178		[4,4- difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
179		[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]d ec-7-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
180		[2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
181		[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
182		[2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil]-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
183		[2-(3,5-difluoro- fenil)-4,4-difluoro-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
184		[2-(3,5-difluoro- fenil)-4-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

Ejemplo Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
185		[2-(3,5-difluoro- fenil)-4-fluoro-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
186		[2-(3,5-difluoro- fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
187		[2-(3,5-difluoro- fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
188		[4,4-difluoro-2- (4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
189		[4-fluoro-2-(4- fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
190		[4-fluoro-2-(4- fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
200		[2-(4-fluoro- fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
201		[2-(4-fluoro- fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]- amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

4. Evaluación farmacológica de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención se han ensayado *in vitro* e *in vivo* y pueden ensayarse *in vitro* e *in vivo* en los ensayos que se describen a continuación.

5 **Ensayos *in vitro***

Ensayos de unión a radioligando

Se realizaron ensayos de unión como se describe en [J. A. O'Brien et al. Mol Pharmacol., **2003**, 64, 731-740] con ligeras modificaciones. En resumen, después de descongelar, los homogeneizados de membrana se suspendieron en tampón de unión Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9 % a pH 7,4 hasta una concentración de ensayo final de 40 $\mu\text{g/proteína/pocillo}$ para unión por filtración de [^3H] 2-metil-6-feniletinil-piridina ([^3H] MPEP) (American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO). Las incubaciones incluyeron [^3H] MPEP 5 nM, membranas y bien tampón o distintas concentraciones del compuesto. Las muestras se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación. La unión no específica se definió con MPEP 10 μM . Después de la incubación, las muestras se filtraron en un filtro GF/C (previamente empapado en polietilenoimina (PEI) al 0,25 % y después se lavaron 4 veces usando un recogedor celular Tomtec® Harvester 96® Mach III (Tomtec, Hamden, CT) con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo 0,5 ml (pH 7,4).

Los valores CI_{50} se obtuvieron a partir de la curva de inhibición y los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff de $K_i = \text{CI}_{50} / (1 + [L]/K_d)$ descrita en [Y. Cheng y W. H. Prusoff Biochem. Pharmacol. **1973**, 22, 3099-3108] en la que [L] es la concentración del radioligando y K_d es su constante de disociación en el receptor, obtenida de la isoterma de saturación. El valor K_i para los Ejemplos 2, 4, 5, 23 y 25 fueron 250, 74, 95, 190, 130 nM, respectivamente.

Ensayo de movilización de calcio para ensayar la actividad alostérica negativa o positiva

El ADNc para el receptor metabotrópico de glutamato 5 de rata (rmGluR5) y el ADNc para el receptor metabotrópico de glutamato 5 humano (hmGluR5) fueron generosos obsequios de S. Nakanishi (Universidad de Kyoto, Kyoto, Japón). El rmGluR5 o hmGluR5 se expresaba de manera estable en una línea de células HEK 293 y se formó en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) con complementos (suero fetal de ternero al 10%, glutamina 4 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina y G1418 0,75 mM) a 37 °C, CO_2 al 5 %. Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se sembraron en placas de microtitulación de paredes oscuras de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina. Justo antes del ensayo, los medios se aspiraron y las células se tiñeron (25 $\mu\text{l/pocillo}$) con Fluo-4 3 μM / ácido plurónico al 0,01 % en tampón de ensayo (Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS): NaCl 150 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, más ácido N-2- hidroxietilpiperacina-N'-2-etanosulfónico 20 mM (HEPES), pH 7,4, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1% y probenidol 2,5 mM) durante 1 hora en CO_2 al 5 % a 37 °C. Después de eliminar el exceso de colorante, las células se lavaron en tampón de ensayo y se revistieron con un volumen final igual a 30 $\mu\text{l/pocillo}$. La fluorescencia basal se monitorizó en un lector de placa de formación de imágenes fluorométricas (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y con un intervalo de emisión de 500 a 560 nm. La energía de excitación láser se ajustó de tal manera que las lecturas de fluorescencia basal fuesen aproximadamente de 10.000 unidades de fluorescencia relativa. Las células se estimularon con una concentración CE_{20} o CE_{80} de glutamato en presencia de un compuesto a ensayar, ambos diluidos en tampón de ensayo, y las unidades de fluorescencia relativa se midieron a intervalos definidos (exposición = 0,6 segundos) durante un periodo de 3 minutos a temperatura ambiente. Las lecturas basales obtenidas de controles negativos se restaron de todas las muestras. En cada pocillo se calculó el cambio máximo de fluorescencia. Las curvas de respuesta a la concentración obtenidas del cambio máximo de fluorescencia se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill). A partir de estas curvas de respuesta a la concentración puede identificarse un modulador negativo si un compuesto produce una inhibición dependiente de la concentración en la respuesta a glutamato CE_{80} . En el ensayo anterior se ensayó la modulación alostérica negativa de los compuestos ilustrativos de los Ejemplos 1-57 usando rmGluR5: la inhibición máxima FLIPR varió del 81 % al 99 % mientras que la CI_{50} FLIPR varió de 2,2 nM a 5100 nM. En el ensayo anterior también se ensayaron ejemplos usando hmGluR5: para los Ejemplos 58-96, la inhibición máxima FLIPR varió del 73 % al 95 %, mientras que la CI_{50} FLIPR varió de 3,3 nM a 500 nM; y para los Ejemplos 97-99, la inhibición máxima FLIPR varió del 88 % al 93 %, mientras que la CI_{50} FLIPR varió de 4,3 nM a 440 nM. Para los ejemplos 100-160, la inhibición máxima FLIPR varió del 47 % al 93 %, mientras que la CI_{50} FLIPR varió de 4,3 nM a 440 nM.

A partir de estas curvas de respuesta a la concentración puede identificarse un modulador positivo (MAP) si un compuesto produce un aumento dependiente de la concentración en la respuesta a glutamato CE_{20} .

En base a los resultados tanto del ensayo de radioligando como del ensayo de movilización de calcio, puede identificarse un modulador alostérico silencioso (MAS). Si un compuesto se une activamente a un sitio alostérico del receptor en base al ensayo de radioligando, pero no tiene eficacia intrínseca medible en el ensayo de movilización de calcio, el compuesto es un MAS.

Ensayos *in vivo*

El Ejemplo 5 presentó efecto ansiolítico *in vivo* estadísticamente significativo a 30 mpk (segundos) en un ensayo de enterramiento de bolitas en ratón (mMB, por las siglas en inglés *mouse Marble Burying*) similar al descrito en [K. Njung'e, K. y S.L. Handiey, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 199.1, 38, 63-67]. Véase la Figura 1.

- 5 Más específicamente para el ensayo mMB, se utilizaron ratones CDI macho, adultos (Charles River Laboratories (Kingston, NY)), con un peso de 25 a 30 g. Todos los animales se alojaron en grupos en una bioterio convencional con un ciclo luz/oscuridad de 12:12 (las luces se encendían a las 6:00 de la mañana) durante al menos una semana antes del ensayo. El agua y el alimento se administraron a discreción. Antes del ensayo los animales se pesaron, se marcaron en la cola y se asignaron al azar a grupos de tratamiento.
- 10 Para cada ensayo, sesenta minutos después de la inyección del vehículo o compuesto de ensayo, o 30 minutos después de la inyección del control positivo, buspirona, los ratones se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo que contenían 1,5 pulgadas de lecho Aspen (marca PWI) y dos hileras de 10 bolitas (20 bolitas en total por jaula de ensayo). Se utilizaron filtros superiores para tapar cada jaula de ensayo. Treinta minutos después, los ratones se sacaron de las jaulas de ensayo y volvieron a llevarse a sus jaulas iniciales. Se contó el número de bolitas totalmente visibles (menos de 2/3 tapadas con lecho) y se restó de 20 para obtener el número de bolitas enterradas. Se ensayaron doce ratones por grupo.

- El ensayo incluyó ensayos múltiples, cada uno realizado para evaluar el clorhidrato de buspirona (BUS; Sigma Aldrich) (control positivo) y/o un compuesto de fórmula (I). Cada compuesto se disolvió inmediatamente antes del ensayo en beta-ciclodextrina al 20 % (compuesto de fórmula (I)) o en agua destilada (BUS) y se administró a una o más dosis (tal como 3, 10 y/o 30 mg/kg) por inyección subcutánea (SC) o intraperitoneal (IP) a los tiempos de tratamiento previo indicados (es decir, 30, 60 o 120 minutos de tratamiento previo). Las dosis se midieron en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA de una vía con ensayo de Dunnett post-hoc.

- También se ensayó el efecto ansiolítico *in vivo* mediante un ensayo de conflicto de Geller-Seifter modificado descrito en [N.A. Moore et al. *Behavioural Pharmacology*. 1994, 5, 196-202]. Por ejemplo, más específicamente, se utilizaron cámaras operantes para roedores (ENV-007CT, Med Associates Inc. (Georgia, VT)) y cámaras atenuadoras de sonido (ENV-018MD, Med Associates Inc.) y cada cámara se equipó con una luz de alojamiento, luces señalizadoras, suelo de rejilla, para administrar descargas en las patas mediante un aparato de descargas programable, y un alimentador (ENV-414, Med Associates, Inc.). A cada lado del alimentador se colocaron dos palancas. Las ratas se entrenaron para responder solo a la palanca izquierda. Se usó un refuerzo alimenticio (por ejemplo, Dustless Precision Pellets, 45 mg, BioServ, (Frenchtown, NJ)). Para procesar sesiones experimentales y obtener datos se utilizó el programa informático MED-PCIV (Med Associates).

- Antes de comenzar el procedimiento de Conflicto, primero se adiestró a los animales a presionar la palanca a una proporción fija de programas (FR 1, 2, 5 y 10). Una vez que los animales obtienen 25 recompensas en un programa FR 10 durante 2 días consecutivos, se empieza a adiestrar a los animales en un programa de Conflicto de tres componentes. Los tres componentes son los siguientes: (1) un programa de refuerzo de alimento de intervalo variable de 30 s (IV30) impone para reforzar la presión de la palanca en un programa de tiempo variable de un promedio de 30 segundos, este periodo tenía una duración de 9 minutos y se señalizaba solo por iluminación de la luz de alojamiento posterior; (2) inmediatamente después hay un periodo de espera (TO, *time out*) de 3 minutos, señalizado por oscuridad total; la respuesta se registra pero ni se recompensa ni se castiga; (3) un programa de refuerzo de proporción fija (FR10), castigado, que presenta, de manera simultánea, alimento y descarga eléctrica en las patas (0,3 mA, 500 ms) a cada décima presión de la palanca durante un periodo de 3 minutos; este componente se señaliza por iluminación de la luz de alojamiento posterior y luces señalizadoras por encima de cada palanca. Estos tres componentes se repiten tres veces en el mismo orden durante la sesión diaria de 30 minutos.

- El ensayo comienza cuando se observan índices de respuesta estables durante 5 días (sin tendencias positivas o negativas significativas). Los animales se ensayaron usando un diseño de cuadrados latinos, por ejemplo, el miércoles y el viernes. Los animales se utilizaron como sus propios controles y recibieron todos los tratamientos. Para mantener el rendimiento de la línea basal, los animales se adiestraron también los tres días de la semana restantes.

- El ensayo se realizó utilizando 12 ratas Sprague-Dawley macho, adultas, con un peso de 426 a 567 g (Charles River Laboratories (Kingston, NY)). Los animales se alojaron por pares en bioterios mantenidos a temperatura controlada (20-22,2 °C) y a un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encendían a las 06:00 de la mañana). A los animales se les proporcionó agua a discreción, mientras que se limitó el alimento a 15 g de delicias Bacon Lover (BioServ) después del adiestramiento/ensayo de lunes a jueves. De viernes a sábado, los animales tenían libre acceso a una dieta para Ratas Lab Diet 5012 (PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, MO) hasta el cambio de jaulas y retirada del alimento el domingo.

- El ensayo incluye ensayos múltiples en los que cada uno de ellos se realiza para evaluar bien un compuesto de referencia o un compuesto de fórmula (I). Como ansiolíticos de referencia puede incluirse clordiazepóxido, diazepam y buspirona, que se disuelven en solución salina o en agua y se administran por vía sc, ip y/o po. Los compuestos del ensayo se disolvieron en beta-ciclodextrina al 20 %, y el pH se ajustó a 7 con NaHCO₃. Para cada ensayo, el

compuesto a evaluar se ensayó a una dosis o más (tal como 10, 20, 30 y/o 50 mg/kg) mediante administración p.o. 60 minutos antes del ensayo usando un volumen de inyección de 2 ml/kg en comparación con un grupo control tratado con vehículo. Las dosis se midieron en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA de Medidas Repetidas con ensayo de Dunnett post-hoc.

5 Para detectar la actividad ansiolítica de un compuesto del fórmula (I) se utilizó el “ensayo de conflicto de Vogel”, según lo descrito por Vogel et al. [*Psychopharmacologia*, 1971, 21, 1 - 7] dado que los ansiolíticos aumentan la bebida castigada. En el ensayo, se privó a las ratas de agua durante aproximadamente 48 horas y después se colocaron individualmente en un recinto transparente de Plexiglas® (15 x 32 x 34 cm) con un suelo que consistía en barras de acero inoxidable (0.4 cm) separadas 1 cm. La pared posterior del recinto era de Plexiglas® opaco de tal modo que
10 tapaba al observador del animal experimental. En el centro de la pared opuesta, a 5 centímetros sobre el suelo, un canalón de agua metálico sobresalía en la jaula y se conectó a un poste de un generador de descargas (Apelex: Tipo 011346). El otro poste del generador de descargas se conectó al suelo de rejilla metálica.

Se dejó que la rata explorase hasta encontrar el canalón de agua. Después, cada vez que bebía, recibía una ligera descarga eléctrica (1,7 mA, 1 s) 2 segundos después de que comenzase a lamer. Durante un ensayo de 3 minutos se
15 contó el número de bebidas castigadas. Se realizó un ensayo ciego con 10 ratas por grupo. El ensayo incluyó ensayos múltiples usando compuestos de referencia y un compuesto del fórmula (I) que se prepararon y administraron como se describe más adelante en el ensayo LES. Se utilizaron ratas macho Rj: Wistar (Hans) según se describe en este ensayo después de alcanzar las condiciones de aclimatación. Los datos se analizaron comparando grupos tratados con controles apropiados usando ensayos de la t de Student para muestras no relacionadas.

20 El ejemplo 82 mostró actividad significativa en el Ensayo de Conflicto de Vogel a 10 mpk (p.o.); y el Ejemplo 25 mostró actividad significativa a 30 mpk (p.o.). Véanse las Figuras 2 y 3, respectivamente. El ejemplo 147 mostró actividad significativa en el Ensayo de Conflicto de Vogel a 3, 10 y 30 mpk (p.o.); véase la Figura 4.

Los efectos antidepresivos de los compuestos de fórmula (I) pueden evaluarse *in vivo*. Se mide una evaluación de acciones similares a la depresión usando un ensayo de nado forzado similar al descrito en [J.F. Cryan, et al. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005, 29, 547-569.]. Los animales utilizados para el ensayo eran ratones Swiss Webster NIH macho adultos (Harlan Laboratories (Frederick, MD)), con un peso de 22 a 24 g, que se
25 aclimataron y alojaron como se ha descrito anteriormente con los ratones utilizados en los ensayos mMB.

Para el Ensayo de Nado Forzado de ratón (mFST, *mouse Forced Swim Test*), los ratones se colocaron individualmente en cilindros Pyrex® (11 cm de diámetro, 16,5 cm de altura) transparentes que contenían 11 cm de profundidad de agua
30 corriente (23-25 °C) sesenta minutos después de la inyección del vehículo o compuesto de ensayo, o 30 minutos después de la inyección del control positivo, clorhidrato de imipramina (IMI; Sigma Aldrich, St. Louis, MO). La imipramina se prepara con solución salina isotónica y el compuesto de ensayo se prepara como se ha descrito anteriormente con los ensayos mMB. Las dosis utilizadas pueden ser como las descritas anteriormente con los ensayos mMB. El porcentaje de tiempo dedicado a flotar, nadar y forcejear (“trepar”) se mide durante una sesión de 6
35 minutos. Las sesiones de nado se graban en video y pueden analizarse en tiempo real usando el aparato y programa informático Biobserve Automated FST (Biobserve GmbH, Bonn, Alemania). El tamaño de los grupos puede variar de doce a trece ratones. Las dosis se miden en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA de una vía con ensayo de Dunnett post-hoc.

También puede evaluarse un efecto *in vivo* de un compuesto de la presente invención usando los siguientes ejemplos no limitantes de modelos animales conductuales *in vivo*. Los siguientes modelos conductuales no pretenden ser los
40 únicos modelos para determinar la eficacia de un compuesto de la presente invención para tratar el correspondiente trastorno o enfermedad.

Los efectos ansiolíticos de los compuestos de la invención también pueden evaluarse *in vivo* usando un método reflejo de sobresalto potenciado por luz (LES) como se describe en [Walker y Davis. *Biol. Psychiatry*, 1997, 42, 461-471]. La
45 respuesta de sobresalto es una contracción coordinada de los grupos músculo esqueléticos en respuesta a un estímulo inesperado de alta intensidad. Pueden usarse la mayoría de las modalidades sensoriales, pero el sonido se emplea más frecuentemente porque es muy fácil de controlar. Por tanto, cuando se produce una explosión corta de intensidad suficiente (por ejemplo, 115 dB) se produce una respuesta de sobresalto involuntaria. Altos niveles de luz aumentan la respuesta de sobresalto en especies nocturnas tales como la rata y por tanto este efecto no requiere
50 ningún acondicionamiento previo. Los ansiolíticos - un agente que alivia la ansiedad - disminuyen el sobresalto potenciado por luz.

Para el ensayo LES, puede utilizarse un aparato que consiste en una cámara de sobresalto insonorizada disponible en el comercio (por ejemplo, SR-LAB™ Startle Response System, San Diego Instruments, San Diego, CA). Todos los sucesos experimentales y registro de datos pueden controlarse mediante un programa informatizado (por ejemplo, una
55 unidad de control SR-LAB™). Las ratas se colocan dentro de la cámara de sobresalto en un pequeño cilindro de Perspex®, ligeramente más grande que la rata, que se une a una placa de base que contiene un extensómetro. El movimiento vertical de la rata, tal como se produce durante una respuesta de sobresalto, produce una deformación de la placa de base, lo que genera una corriente en el extensómetro que es proporcional al tamaño del movimiento, es decir, el tamaño de la respuesta de sobresalto. Un altavoz se coloca directamente encima de la rata para proporcionar

sonido de fondo y estímulos. Una fuente de luz (2500 - 3500 Lux) se localiza en cada cámara de sobresalto.

El ensayo LES consta de dos sesiones de 20 minutos (primero con las luces apagadas y después con las luces encendidas) de los cuales, los 5 primeros minutos son para habituarse, durante los cuales en la cámara se proporciona ruido de fondo de intensidad 70 dB. Al final de cada periodo de habituación, se presentan 10 estimulaciones de 110 dB para habituar a los animales. Después de esto, se presentan tres tipos de prueba en orden pseudoaleatorio, 8 veces cada uno. Las pruebas están separadas por una diferencia de 15-25 segundos. Los tipos de pruebas son 100, 105 o 110 dB de sobresalto durante las cuales se presenta una ráfaga de 40 ms de ruido blanco a 100, 105 o 110 dB, lo que produce una respuesta de sobresalto. Un periodo de 5 minutos sin luz o ruido separa las dos sesiones. Una especie de rata apropiada que puede utilizarse incluye ratas macho Rj: Wister (Hans) (180-280 g de peso al inicio del ensayo con un intervalo de peso máximo por ensayo de 50 g) (Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, Francia). Debe permitirse que las ratas se aclimaten a las condiciones de laboratorio al menos 5 días antes del ensayo con libre acceso a agua y alimento. Las condiciones de aclimatación deben ser comparables a las descritas en la bibliografía científica y/o conocida por los expertos en la materia

El resultado de la plataforma de sobresalto se registra durante 40 ms a partir de la aparición del estímulo de sobresalto. Se registran tres variables para cada prueba: la respuesta promedio durante todo el periodo de registro, la respuesta máxima y el tiempo de respuesta máxima. La intensidad de sobresalto se calcula para cada rata promediando las 8 pruebas de cada tipo en condiciones de luz y oscuridad y calculando el aumento de porcentaje en la amplitud del sobresalto (valores promedio y máximos) ocasionado por la luz (LES). El tiempo de respuesta máxima es una medida del tiempo de reacción.

El ensayo se realiza sin ocultación utilizando, por ejemplo, 12 ratas por grupo. El ensayo incluye ensayos múltiples en los que cada ensayo se realiza para evaluar un compuesto de referencia (por ejemplo, clordiazepóxido), un compuesto comparativo (por ejemplo, pregabalina) y/o un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en el ensayo 1, se utiliza un ansiolítico conocido, tal como clordiazepóxido y pregabalina, seguido del ensayo 2 que utiliza el antagonista de mGluR5 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP) y después se realiza un ensayo 3 utilizando un compuesto de la presente invención. Como alternativa, cada ensayo puede realizarse simultáneamente, o en alguna combinación secuencial y simultáneamente. Para cada ensayo, el compuesto a evaluar se ensaya a una dosis o más (tal como 1, 3, 10, 30 y/o 100 mg/kg) mediante administración p.o. 60 minutos antes del ensayo en comparación con un grupo control tratado con vehículo. Antes de realizar el ensayo, la solubilidad de los compuestos de ensayo puede ensayarse agitando en frío la dosis más alta deseada durante 10 minutos en agua destilada. Si es soluble, el agua destilada puede servir como vehículo. Si es insoluble, los compuestos de ensayo pueden suspenderse en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,2 % en agua destilada. Las dosis pueden prepararse como soluciones madre en peso por volumen (p/v) y después diluirse en serie (v/v) para compuestos en solución o pesarse por separado (p/v) para compuestos en suspensión.

En cada ensayo, los datos se analizan comparando grupos tratados con el control tratado con vehículo usando el ensayo de la t de Student para muestras no relacionadas. En cada grupo, el LES se analizará comparando en cada grupo tratado la intensidad de la reacción de sobresalto en condiciones de oscuridad y luz usando el ensayo de la t de Student para muestras no relacionadas.

El efecto antidepresivo puede evaluarse usando la rata de Línea Sensible de Flinders (FSL) en el ensayo de interacción social y FST como se describe en [D. H. Overstreet y G. Griebel *Pharmacol Biochem Behav.*, **2005**, 82, 1: 223-227]. Más específicamente, los compuestos de la invención se ensayan a dosis múltiples (por ejemplo, 10 mg/kg, 30 mg/kg, etc.) preparando en HP-beta-ciclodextrina al 20 % y frente a control con vehículo. Además de un grupo de control con vehículo FSL, se ensaya un grupo control con vehículo de ratas de Línea Resistente de Flinders. Los compuestos de ensayo se administran diariamente por inyección IP (volumen de inyección 2 mg/kg) durante 14 días. Los animales se ensayan en el ensayo de interacción social y nado forzado el día 15, 22-24 horas después de la inyección el día 14, como describen Overstreet y Griebel **2005**. Se ensayaron de seis a ocho animales por grupo.

El efecto ansiolítico y antidepresivo también puede evaluarse usando un paradigma de disminución de la retroalimentación del eje HPA (David et al., 2007, SFN meeting in San Diego). Este modelo basado en la administración crónica de corticosterona en agua potable, ocasiona comportamientos similares a la ansiedad y a la depresión en ratones. El modelo consiste en una administración prolongada de una dosis alta (35 µg/ml), aunque no a una dosis baja (7 µg/ml), de corticosterona durante cuatro o siete semanas. Dicho tratamiento induce un comportamiento similar a la ansiedad y a la depresión en la cepa de ratón C57Bl6/NTac como se indica mediante una disminución del tiempo transcurrido y número de entradas en el centro de la arena durante los 30 minutos de ensayo de campo abierto (OF, *Open Field*), mientras que la deambulación total no cambió. Además, la latencia a la alimentación aumentó en los ratones tratados con corticosterona sometidos al paradigma de alimentación suprimida por novedad (NSF, *Novelty Suppressed Feeding*). Dado que el tratamiento con corticosterona no modificó la ingesta de alimento en la jaula vivienda (entorno familiar), los cambios en la latencia a la alimentación no se debían a cambios en el apetito o a una anomalía metabólica subyacente. Cabe destacar que la respuesta de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) y corticosterona (CORT) a un factor estresante agudo (ensayo de nado forzado (FST) de 6 minutos), medida como concentraciones plasmáticas, se mitigó en ratones C57Bl6/6NTac. Estos resultados se confirmaron en ratones de la cepa CD1. Tres semanas de tratamiento con el antidepresivo imipramina (40 mg/kg/día i.p.) y fluoxetina (18 mg/kg/día i.p.) invirtió los efectos similares a la ansiedad y depresión ocasionados por un

tratamiento de siete semanas con corticosterona en los ensayos de OF, NSF y FST.

En dicho ensayo, 240 ratones macho adultos de la cepa C57Bl/6Ntac (Taconic Farms (Dinamarca)), de 8-10 semanas de vida, se dejaron aclimatar en la instalación durante al menos 1 semana antes del ensayo (por ejemplo, 5 por jaula en un ciclo de luz oscuridad de 12 horas (06:00-18:00) a 22 °C) con alimento y agua a discreción.

- 5 Un compuesto de la invención (30 o 60 mg/kg, al día con pienso), fluoxetina (18 mg/kg al día con agua potable) o vehículo (β -ciclodextrina, β CD, al 0,45 % en agua potable) se administró a ratones tratados mediante agua potable con vehículo o corticosterona (35 μ g/ml). Después de 7 semanas de tratamiento como se indica más adelante, los ratones se ensayan en los siguientes ensayos conductuales: OF, NSF, FST y ensayo de acicalamiento con salpicadura de sacarosa. El tratamiento comenzó con β CD o corticosterona (35 μ g/ml) proporcionados mediante agua potable durante 10 3 semanas (n=200 ratones por grupo). Después de esto, la administración con β CD o corticosterona continuó y los ratones se dividieron en 8 grupos de 30 ratones como se indica más adelante durante 4 semanas más.

Semana 1-8	Semana 3-7
vehículo (β CD)	vehículo
vehículo (β CD)	fluoxetina, 18 mg/kg
vehículo (β CD)	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
vehículo (β CD)	compuesto de ensayo, 60 mg/kg
Corticosterona 35 μ g/ml/día	vehículo
Corticosterona 35 μ g/ml/día	fluoxetina, 18 mg/kg
Corticosterona 35 μ g/ml/día	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
Corticosterona 35 μ g/ml/día	compuesto de ensayo, 60 mg/kg

Los ratones se ensayaron en los paradigmas conductuales en este orden: ensayo de OF, NSF, de salpicadura de sacarosa y después el FST de ratón (15 animales/grupo).

Ensayo de campo abierto

- 15 La actividad motora se cuantificó en cajas de campo abierto Plexiglas® de 43 x 43 cm² (MED associates, Georgia, VT) durante una sesión de 10 minutos. Se colocaron dos conjuntos de rayos de fotones de infrarrojo modulados por pulso de 16 en paredes opuestas a una distancia de 2,5 cm para registrar movimientos ambulatorios x-y. Una bombilla blanca de 40 W colocada en el centro de la sala proporcionó una iluminación de aproximadamente 200 lx a nivel del suelo. Para el muestreo de datos las cámaras de actividad se interconectaron por ordenador a una resolución de 100 20 ms. El ordenador definía líneas de cuadrícula que dividían cada campo abierto en regiones centrales y circundantes, con una distancia cada cuatro líneas de 11 cm de cada pared. Las mediciones dependientes son el tiempo total de permanencia en el centro, el número de entradas en el centro y la distancia recorrida en el centro dividido entre la distancia total recorrida. La actividad motora global se cuantifica como la distancia total recorrida (cm).

Alimentación suprimida por novedad

- 25 El ensayo de alimentación suprimida por novedad (NSF, *Novelty Suppressed Feeding*) es un ensayo de conflicto que suscita motivaciones de competencia: el impulso a comer y el miedo a aventurarse a ir hacia el centro de la arena de luz brillante. La latencia para comenzar a comer se usa como un índice de comportamiento similar a la ansiedad porque los fármacos ansiolíticos clásicos la disminuyen. El NSF se realiza durante un periodo de 5 minutos como se ha descrito previamente (Santarelli et al., 2003). En resumen, el aparato de ensayo consiste en una caja de plástico de 30 50x50x20 cm. El suelo se cubre con aproximadamente 2 cm de lecho de madera. Veinticuatro horas antes del ensayo conductual, todo el alimento se retira de la jaula vivienda. En el momento del ensayo, se coloca una sola bolita de alimento (pienso regular) en una plataforma de papel blanco colocada en el centro de la caja. Se pone un animal en una esquina del laberinto e inmediatamente se acciona un cronómetro. La medida de interés (masticación) se puntúa cuando el ratón se sienta sobre sus patas traseras y muerde usando sus patas delanteras. Inmediatamente después 35 de este ensayo, los ratones se transfieren a su jaula vivienda y se mide la cantidad de alimento consumido en 5 minutos (consumo de alimento en la jaula vivienda). Los ratones se someten al ensayo durante el periodo lumínico. Como se sabe que los antidepresivos tienen diversos efectos sobre el apetito, el impulso a alimentarse se evalúa volviendo a llevar a los animales a su jaula vivienda (entorno familiar) inmediatamente después del ensayo. Después, se mide la cantidad de alimento consumido durante un periodo de 5 minutos.

40 Ensayo de salpicadura

La latencia del acicalamiento se evalúa al final del régimen de corticosterona (final de la séptima semana) en presencia o ausencia de 3 semanas de tratamiento con fluoxetina. Este ensayo consiste en mojar el hocico del ratón con un

chorro de 200 µl de una solución de sacarosa al 10%. Después se registra la frecuencia del acicalamiento.

Ensayo de nado forzado de ratón

Se utilizó un procedimiento de ensayo de nado forzado modificado como se describe en [Dulawa et al. *Neuropsychopharmacol.*, **2004**, 29, 1321-1330; Holick et al. *Neuropsychopharmacol.*, **2008**, 33, 2: 406-417]. Los ratones se colocaron individualmente en cilindros de vidrio (altura: 25 cm, diámetro: 10 cm) que contenían 18 cm de agua mantenida a una temperatura de 23-25 °C y durante 6 minutos se graba un vídeo con una cámara montada en un trípode colocada directamente en el lado del cilindro. Un aumento en el nado y en la trepa se ha asociado con una activación del sistema serotoninérgico y noradrenérgico en ratas [véase, por ejemplo, Cryan y Lucki *Pharmacol. & Exp. Therap.*, **2000**, 295, 3: 1120-1126] y en ratones [véase, por ejemplo, Dulawa et al. (**2004**); Holick et al., (**2008**)], respectivamente. Por lo tanto, en este caso se puntúa el comportamiento predominante (nado, inmovilidad o trepar) durante los 4 últimos minutos del periodo de ensayo de 6 minutos.

Las propiedades de tipo ansiolítico también pueden evaluarse usando estos ensayos adicionales: (1) interacción social descrita en [S. E. File y P. Seth *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 35-53], y (2) laberinto elevado en cruz descrito en [S. M. Korte y S. F. De Boer *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 163-175].

La enfermedad de Parkinson (EP) puede evaluarse midiendo la neurotoxicidad de MPTP en ratas como se describe en [E. H. Lee et al. *Chin. J. Physiol.*, **1992**, 35, 4: 317-36]. Además el agotamiento de DA estriatal inducido experimentalmente en animales es un modelo válido de Parkinsonismo, como se describe en [W. Schultz *Prog. Neurobiol.*, **1982**, 18, 2-3: 121-66]. La capacidad de determinadas sustancias para dañar a neuronas catecolaminérgicas se ha usado ampliamente para producir déficit de DA en animales, como se describe en [L. E. Annett et al. *Exp. Neurol.*, **1994**, 125, 2: 228-46]. La EP también puede evaluarse midiendo la neurotoxicidad inducida por la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) como se describe en [N. Breyse et al. *J. Neurosci.*, **2002**, 22, 13: 5669-5678; D. Rylander et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 1: 227-235; y L. Chen et al., "Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist in 6-hydroxydopamine partially lesioned rats reverses abnormal firing of dopaminergic neurons," *Brain Res.*, 2009, 1286, 192-200].

El síndrome del cromosoma X Frágil puede evaluarse usando el modelo de ratón *fmr1^{tm1Cgr}* como se describe en [Q. J. Yan et al. *Neuropharmacol.*, 2005, 49, 1053-1066] así como ratones *Fmr1* genosuprimidos, (*knockout*) con una reducción selectiva en la expresión de mGluR5 como se describe en [G. Dolen et al. *Neuron*, **2007**, 56, 955-962].

Preclínicamente, en animales también puede evaluarse el bloqueo/atenuación de síntomas asociados con la esquizofrenia. Pueden evaluarse síntomas positivos en modelos animales de esquizofrenia midiendo cambios en el nivel de actividad global de dopamina (DA) con cambios paralelos simultáneos en la actividad locomotora como se describe en [R. Depoortere et al. *Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28, 11: 1889-902], D-anfetamina (AMPH) y fenciclidina (PCP) mediante la inducción de un modelo de psicosis o hiperactividad locomotora como se describe en [W. J. Freed et al. *Neuropharmacology*, **1984**, 23, 2A: 175-81; F. Sams-Dodd *Neuropsychopharmacology*, **1998**, 19, 1: 18-25]. Por ejemplo, Depoortere et al., **2003**, han descrito ensayos para evaluar la actividad locomotora, catalepsia, trepa y estereotipia, que se relacionan con sintomatología positiva y perfil de efectos secundarios, caracterizando compuestos con eficacia antipsicótica típica y atípica. La atenuación en la trepa, estereotipia y catalepsia (AIC), inducido por apomorfina, puede evaluarse como se describe en [Y. K. Fung et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1986**, 24, 1: 139-41 y K. Fung et al. *Steroids*, 1987, 49, 4-5: 287-94]. Adicionalmente, pueden evaluarse síntomas negativos de esquizofrenia midiendo la interacción social bajo la influencia de antagonistas de NMDA, tales como PCP, como se describe en F. Sams-Dodd, **1998**, citado anteriormente.

Los síntomas de memoria cognitiva, incluyendo los de la enfermedad de Alzheimer, pueden evaluarse mediante modelos tales como el Paradigma de Condicionamiento del Miedo descrito en [T. J. Gould et al. *Behav. Pharmacol.*, **2002**, 13, 4: 287-94, y A. O. Hamm et al. *Brain*, **2003**, 126, Pt 2: 267-75] y el Ensayo de Grupo Radial descrito en [J. P. Aggleton et al. *Behav. Brain Res.*, **1996**, 19, 2: 133-46], mientras que la memoria de referencia espacial y el aprendizaje pueden evaluarse en el ensayo del laberinto de agua de Morris como se describe en [Morris. *Learn. Motiv.*, **1981**, 12, 239-260; B. Bontempi et al. *Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 11: 2348-60]. Más específicamente, en el ensayo de laberinto de agua de Morris, un tanque de agua circular (150 cm de diámetro y 45 cm de altura) se llena con aproximadamente 30 cm de agua y se mantiene a una temperatura de 26-28 °C con una plataforma de escape (15 cm de diámetro) a 18 cm del perímetro y siempre en la misma posición 1,5 cm por debajo de la superficie del agua. El agua se hace opaca por la adición de un agente colorante no tóxico (por ejemplo leche en polvo) lo que hace que la plataforma sea invisible. A los animales se les da una sola sesión de adiestramiento durante solo un día. La sesión de adiestramiento consiste en 4 pruebas consecutivas en el laberinto de agua, cada una de ellas separada por un intervalo de 60 segundos. Para cada prueba, el animal se coloca en el laberinto de agua en uno de dos puntos de partida equidistantes de la plataforma de escape y se permite que encuentre la plataforma de escape. El animal se deja en la plataforma de escape durante 60 segundos antes de comenzar una nueva prueba. Si el animal no encuentra la plataforma a los 120 segundos, se saca del agua y se coloca en la plataforma durante 60 segundos. Durante las 4 pruebas, los animales comienzan el laberinto dos veces desde cada punto de partida en un orden predeterminado al azar por animal. Son animales apropiados para ensayar con condiciones de aclimatación, por ejemplo, las ratas Rj: Wistar macho (Hans) como se ha descrito anteriormente para el ensayo de LES.

Las pruebas se graban en video y el comportamiento de los animales se analiza usando un sistema de seguimiento en video (SMART, Panlab, S.L., Cornelia (Barcelona), España). La medida principal tomada en cada prueba es la distancia recorrida para encontrar la plataforma. Medidas secundarias extraídas son la velocidad de nado y la latencia de escape. El ensayo se realiza en ciego usando, por ejemplo, 12 ratas por grupo de ensayo. El ensayo incluye ensayos múltiples usando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención que se preparan y administran como se ha descrito anteriormente en el ensayo LES. Para cada ensayo, los datos se analizan comparando grupos tratados con controles vehículo usando ANOVA de una vía seguido de ensayo t de Dunnett. Para aumentar la comparabilidad con el ensayo de conflicto de Vogel anteriormente mencionado, las ratas se someten a privación de agua durante aproximadamente 24 h antes del ensayo (Día 1); sin embargo, el ensayo se realiza en ratas no privadas de agua (Día 2).

Adicionalmente, con respecto a la cognición, memoria y funcionamiento hipotalámico-hipocampal pueden evaluarse midiendo el restablecimiento de plasticidad sináptica en ratas hembra ovariectomizadas (OVX) como se describe en [M. Day y M. Good Neurobiol. Learn. Mem., **2005**, 83, 1: 13-21]. Adicionalmente, pueden examinarse cambios en la función de la atención debidos a esquizofrenia mediante el Ensayo de Tiempo de Reacción en Serie de Cinco (5) Elecciones (5CSRT) descrito en [J. L. Muir et al. Psychopharmacology (Berl'), **1995**, 118, 1: 82-92 y Robbins et al. Ann. N. Y. Acad. Sci., **1998**, 846, 222-37],

Las enfermedades o trastornos cognitivos de los pacientes humanos pueden evaluarse mediante cualquiera de los ensayos incluidos en la experiencia en la materia.

La actividad analgésica puede evaluarse mediante el modelo del dolor neuropático (el "modelo de Chung") como se describe en [Kim y Chung, Pain, **1992**, 50, 355-363]. La fuerte ligadura de nervios espinales en ratas está asociada con hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo y por lo tanto constituye un modelo para el dolor neuropático periférico en seres humanos. Los antihiperalgésicos reducen estos signos crónicos de hipersensibilidad al dolor. Por tanto, en el modelo de Chung, las ratas se anestesian (pentobarbital sódico 50 mg/kg i.p.) y se realiza una incisión a nivel de L4-S2 para exponer el nervio izquierdo L5 después de limpiar el costado con clorhexidina en aerosol. Un hilo de algodón (no quirúrgico, convencional), desinfectado con alcohol puro, se coloca alrededor del nervio L5 y se ata una sola ligadura fuertemente alrededor del nervio L5. Después, la herida se sutura y se pulveriza con CothiVet® (aerosol de pigmento de *Hydrocotyle*) (Neogen® Corp., Lexington, KY). Las ratas reciben una inyección s.c. de Clamoxil (0,67 ml/kg) y se deja que se recuperen. Al menos 2 semanas después de la cirugía, cuando el estado del dolor crónico se instala por completo, las ratas se someten consecutivamente a estimulación táctil y térmica en ambas patas traseras.

Para la estimulación táctil, el animal se coloca debajo de una caja de plástico acrílica (18 x 11,5 x 13 cm) invertida en un suelo de rejilla. Después, se aplica la punta de una sonda Von Frey electrónica (Modelo 1610, BIOSEB, Vitrolles Cedex, Francia) con un aumento de fuerza primero en la pata trasera no lesionada y después en la pata trasera lesionada y se registra automáticamente la fuerza necesaria para inducir el retraimiento de la pata. Este procedimiento se analiza 3 veces y se calcula la fuerza media por pata.

Para la estimulación térmica, el aparato (Nº 7371, Ugo Basile, Comerio VA, Italia) consiste en cajas de plástico acrílicas individuales (17 x 11 x 13 cm) colocadas sobre un suelo de vidrio elevado. Se coloca una rata en la caja y se deja que se habitúe libremente durante 10 minutos. Después, una fuente radiante móvil de infrarrojo (96 ± 10 mW/cm²) se dirige primero sobre la pata trasera no lesionada y después sobre la pata trasera lesionada y se registra automáticamente la latencia de retraimiento de la pata. Para impedir que se produzcan daños tisulares, la fuente de calor se apaga automáticamente después de 45 segundos.

Antes de recibir el tratamiento con el compuesto todos los animales se sometieron a estimulación táctil de las patas traseras y se asignaron a grupos de tratamiento iguales en función de la respuesta al dolor de la pata trasera lesionada. El ensayo se realizó en ciego usando, por ejemplo, 10 ratas privadas de agua por grupo. Son animales apropiados para el ensayo, por ejemplo, ratas macho Rj: Wistar (Hans) como se ha descrito anteriormente para el ensayo LES. El ensayo incluye ensayos múltiples usando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención. Además de la pregabalina y MPEP, como se ha descrito anteriormente para el ensayo LES, también puede usarse duloxetina como un compuesto de referencia ya que este compuesto es un antihiperalgésico con respecto al dolor neuropático asociado con diabetes y fibromialgia. Los compuestos se preparan y administran como se ha descrito anteriormente en el ensayo LES. El ensayo puede realizarse usando el mismo grupo de ratas operadas repetidamente, con un periodo mínimo de suspensión de tratamiento entre ellos de 1 semana. Además, para aumentar la comparabilidad con el ensayo de conflicto de Vogel mencionado anteriormente, en todos los ensayos, las ratas se someten a privación de agua durante aproximadamente 48 horas antes de cada ensayo. Para cada ensayo del modelo de Chung, los datos se analizarán comparando grupos tratados con controles apropiados usando el ensayo de la t de Student para muestras no relacionadas

Adicionalmente, la actividad analgésica/antiinflamatoria puede evaluarse *in vivo* usando el Ensayo con Formalina en Patas, como el descrito por [Wheeler-Aceto et al, Psychopharmacology, **1991**, 104, 35-44]. Para el ensayo, a los ratones se les administra una inyección intraplantar de formalina al 5 % (25 µl) en la pata izquierda posterior. Este tratamiento induce lamido de la pata en los animales de control. El tiempo dedicado a lamerse se cuenta durante 5 minutos, comenzando inmediatamente después de la inyección de formalina (fase temprana) durante 15 minutos comenzando 15 minutos después de la inyección de formalina (fase tardía).

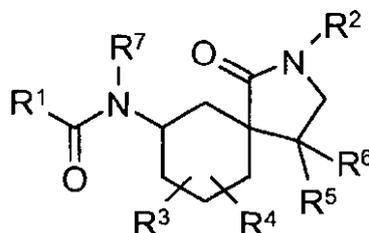
5 El ensayo se realiza en ciego usando, por ejemplo, 10 ratones por grupo. Son animales apropiados para el ensayo, por ejemplo, ratones macho Rj: NMRI (Elevage Janvier), con un peso de 20 - 30 g (intervalo máximo por experimento = 5 g) al inicio del ensayo. Los animales se aclimataron como se describe para los animales usados en el ensayo LES. El ensayo incluye ensayos múltiples usando compuestos de referencia (por ejemplo, morfina), compuestos comparativos (por ejemplo gabapentina y duloxetina) y compuestos de la presente invención. Los compuestos de la invención pueden evaluarse a dosis múltiples como se ha descrito anteriormente en el ensayo LES y administrarse s.c. 60 minutos antes de la formalina en comparación con un grupo de control vehículo, mientras que la morfina (64 mg/kg p.o.), la gabapentina (300 mg/kg p.o.) y la duloxetina (10 mg/kg p.o.) se administran p.o. 60 minutos antes de la formalina. Los datos se analizan comparando grupos tratados con grupos de control vehículo usando el ensayo U de Mann-Whitney para muestras no relacionadas.

10 La esclerosis múltiple puede evaluarse mediante el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) descrito en [H. Y. Liu et al. J. Neurosci. Res., **2002**, 70,2: 238-48].

15 Los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse diversos cambios y/o modificaciones a los aspectos o realizaciones de la presente invención y que dichos cambios y/o modificaciones pueden realizarse sin alejarse del ámbito de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

- 5 cada uno de R¹ y R² es independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo, que está opcionalmente mono, di o tri sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NHR³⁰, -C(O)N(R³⁰)R³¹, -NHC(O)R³⁰, -N(R³⁰)C(O)R³¹, -NHR³⁰, N(R³⁰)R³¹ o -OR³⁰; en donde:
- 10 cada uno de R³⁰ y R³¹ son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con acilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilheterociclilo C₁-C₃, alquilcarbamato C₁-C₃, C(O)NH(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHC(O)-alquilo C₁-C₃, -N(alquilo C₁-C₃)-C(O)-alquilo C₁-C₃, OH o -O- alquilo C₁-C₆; y
- 15 cada sustituyente arilo, heteroarilo, heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-3, cicloalquilo C₃-5, alcoxi C₁-3, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo o amino;
- 15 cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-3, cicloalquilo C₃-5, halógeno o hidroxilo; R⁷ es H; o
- R¹ y R⁷ tomados junto con el -C(O)N- al que están unidos forman un mono o bicíclico de 4 a 12 miembros heterocicloalquilo o heteroarilo, que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales; o
- una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ y R² son ambos arilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ y R² son ambos heteroarilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es arilo y R² es heteroarilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es heteroarilo y R² es arilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ y R² son heteroarilo.
- 25 7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ o R² es arilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde al menos un arilo es fenilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es arilo o heteroarilo y R² es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde los mono, di o tri sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, flúor, -C(O)NHCH₃, fenilo, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, donde el fenilo, 1 está opcionalmente sustituido con flúor.
12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:
- 35 [2-(3 -cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *trans*-piridin-2-carboxílico;

- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 5 [(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [(5S,7S)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- 3-cloro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il] benzamida;
- [2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il] -amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 10 [2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- cis-N*-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- 15 *cis-N*-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-cloro-benzamida;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-piridin-2-carboxílico;
- 20 [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- trans*-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- [(5R,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 25 3-Fluoro-*N*-(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- 3-Fluoro-*N*-[(5R,7R)-2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- [2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- 30 [2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- 35 *cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-benzamida;

- [2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2- il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 5 [2-(6-ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-oxo-2-fenil-2-aza-espiro[4,5]dec-7- il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-oxo-2-m-tolil-2-aza-espiro[4,5]dec-7- il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 10 [2-(4-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(5-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il] –amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 15 *cis*-*N*-[2-(6-Ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro- benzamida;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirazin-2-carboxílico;
- [2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 20 *cis*-3-cloro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- [2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2- aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2 il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2- aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 25 [2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- [(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 30 [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-5-Fluoro-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(5*R*,7*R*)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,4-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
cis-N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-isonicotinamida;
cis-N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil isonicotinamida;
[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2- azaespiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico;
- 5 [(5R,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
[(5S,7S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
(2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
cis-3-Metil-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida;
- 10 *cis*-3,5-Difluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-benzamida;
{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]- 1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il}-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;
{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il}-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
cis-3-Fluoro-*N*-{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il}-benzamida;
- 15 *cis*-4-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida;
cis-3,4-Difluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
cis-2-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- benzamida;
cis-2-metil-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]- isonicotinamida;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico;
- 20 [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
N-[(5R,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2-metil- isonicotinamida;
[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 25 [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico; o
cis-2-[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
[(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
[(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 30 [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo 2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 35 [9,9-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido

- cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- [9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;
- 5 [(5*S*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [(5*R*,7*S*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 10 [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [(5*R*,7*S*,9*S*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [(5*R*,7*S*,9*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 15 *N*-[(5*S*,7*R*)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- N*-[(5*R*,7*S*)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- 20 [2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- trans*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- [2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [(5*S*,7*R*)-9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 25 *cis*-*N*-[9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- cis*-*N*-[(5*S*,7*S*)-2-(3-Dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- 30 *cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-Dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[1-oxo-2-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;
- 35 *cis*-*N*-[2-(4-Dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[1-oxo-2-tiazol-2-il-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- [(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- cis*-*N*-[2-(3-Ciano-5-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pentanoico;
- cis-N*-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-butiramida;
- 5 3-Fluoro-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- 3-cloro-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- [(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- cis*-3-Fluoro-*N*-[1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirirnidin-4-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- cis-N*-[2-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-3-fluoro- benzamida;
- 10 3-Metil-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]- benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-(2-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-(2-etil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida;
- cis*-3-Fluoro-*N*-(2-propil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il)-benzamida;
- 15 [(5R,7R)-1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 3-Fluoro-*N*-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- 3-Fluoro-*N*-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida;
- [(5R,7R)-2-(3,5-difluoro- fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico; o
- 20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:
- [9-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 25 [9-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [8,8-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 30 [2-(3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-8,8-difluoro-1-oxo-2- aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il] -amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 35 [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [8,8-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4,5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

- [8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 5 [4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-4,4-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 10 [2-(3,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 15 [2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [4,4-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- [2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- 20 [2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 15. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.
16. El uso de la reivindicación 15, en el que la enfermedad o trastorno cognitivo o neurodegenerativo se selecciona de un grupo que consiste en un trastorno anímico, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob,
- 30 una neurodegeneración inducida por traumatismo, encefalopatía inducida por SIDA, una encefalopatía no inducida por SIDA, síndrome del cromosoma X Frágil, un trastorno del espectro autista y una combinación de los mismos.
17. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno de reflujo gastroesofágico.
18. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de
- 35 alcoholismo.

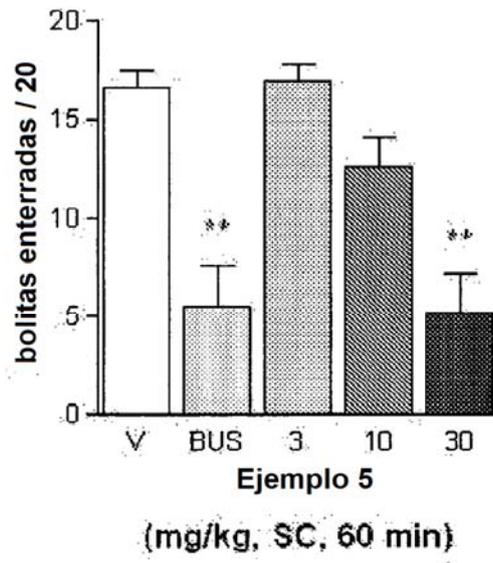
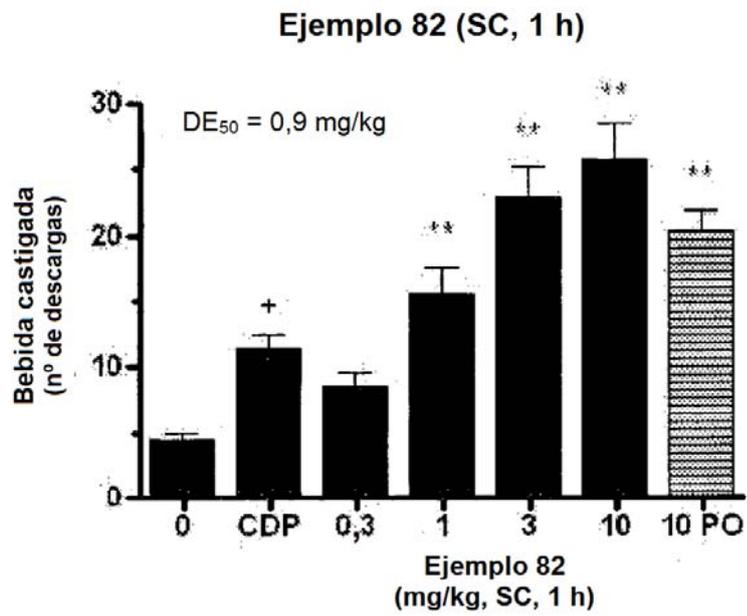


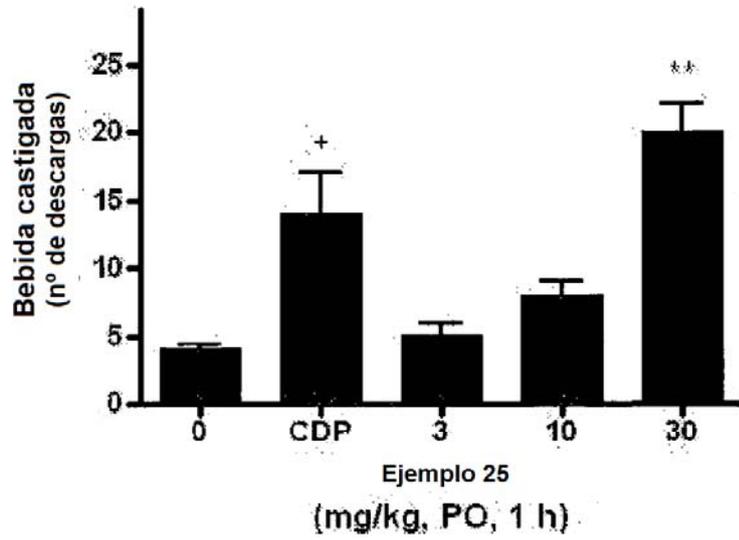
Figura 1



CDP: clordiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 h)
 + p < 0,01 frente a 0 usando ensayo de la t de Student
 ** p < 0,01 usando ANOVA de una vía y ensayo de Dunnett post-hoc
 n = 10

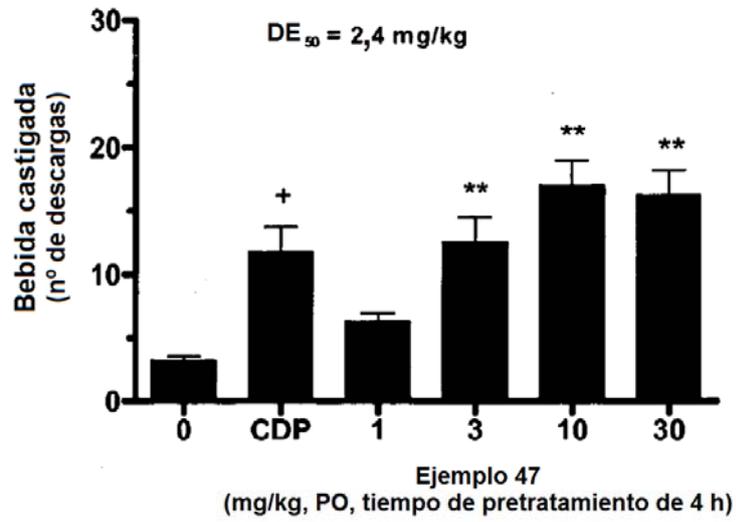
Figura 2

Ejemplo 25



CDP: clordiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 h)
+ p < 0,01 frente a 0 usando ensayo de la t de Student
** p < 0,01 usando ANOVA de una vía y ensayo de Dunnett post-hoc
n = 10

Figura 3



CDP: clordiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 h)
+ p < 0,01 frente a 0 usando ensayo de la t de Student
** p < 0,01 usando ANOVA de una vía y ensayo de Dunnett post-hoc
n = 10

Figura 4