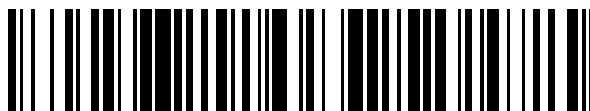


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 694**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011** **E 11746494 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2590985**

54 Título: **Nuevos compuestos espiroheterocíclicos como antagonistas de mGlu5**

30 Prioridad:

09.07.2010 US 362944 P

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

10.09.2014

73 Titular/es:

RECORDATI IRELAND LIMITED (100.0%)

Raheens East

Ringaskiddy County Cork, IE

72 Inventor/es:

LEONARDI, AMEDEO;

MOTTA, GIANNI;

RIVA, CARLO;

GUARNERI, LUCIANO;

GRAZIANI, DAVIDE;

DE TOMA, CARLO y

KARAMFILOVA, KATIA DIMITROVA

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 492 694 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

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos espiroheterocíclicos que presentan una afinidad selectiva hacia el subtipo mGlu5 de receptores metabotrópicos, las a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a los métodos de tratamiento con los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los trastornos de las vías urinarias bajas comprenden diversos síndromes que afectan a la micción normal. Los trastornos de las vías urinarias bajas se pueden presentar combinando cambios patológicos y/o relacionados con la edad del aparato genitourinario, u otro tipo de etiología, por ejemplo, trastornos neurológicos. Las personas que padecen de trastornos de las vías urinarias bajas experimentan una mala calidad de vida, comprendiendo el hecho de pasar vergüenza, una mala percepción propia y una disminución general del bienestar emocional, las funciones sociales y la salud en general. Los trastornos de las vías urinarias bajas pueden estar relacionados, además, con otras enfermedades físicas, entre ellas la celulitis, úlceras de decúbito, infecciones de las vías urinarias, caídas con fracturas, falta de sueño, aislamiento social, depresión y disfunción sexual. Las personas mayores que padecen trastornos de las vías urinarias bajas pueden requerir más atención por parte de las personas que atienden al enfermo, tanto familiares como profesionales sanitarios, lo que puede constituir un factor en la decisión de ingresarlos en una residencia.

- 25 Según los Institutos Estadounidenses De Salud (NIH), se estima que hasta 35 millones de norteamericanos padece trastornos de las vías urinarias bajas. Los trastornos de las vías urinarias bajas son más comunes en las mujeres que en los hombres (2:1) hasta los 80 años, edad a partir de la que los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. La prevalencia de trastornos de las vías urinarias bajas aumenta con la edad. A la edad de 65 años, los trastornos de las vías urinarias bajas afectan entre el 15 % y el 30 % de todas las personas y aproximadamente el 50 % de los pacientes con asistencia a largo plazo.

- 30 Se han utilizado fármacos con diversos modos de acción en el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas. Estos comprenden sustancias que actúan directamente sobre las vías urinarias bajas, por ejemplo, los antimuscarínicos y los antagonistas α -1, y los fármacos que actúan a través del sistema nervioso central, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina. Según los NIH, sin embargo, aunque se han realizado algunos progresos en el diagnóstico, atención y tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas, dichos trastornos permanecen a menudo sin poder tratarse. Por lo tanto, existe una necesidad continua de mejora de los fármacos, las formulaciones y los tratamientos para tratar los trastornos de las vías urinarias bajas.

- 40 El ácido glutámico, un aminoácido excitador, se encuentra presente en las sinapsis del sistema nervioso central y resulta conocido por actuar en por lo menos dos tipos de receptores: los receptores ionotrópicos y metabotrópicos del glutamato. La función principal de los receptores ionotrópicos del glutamato es que su activación forma canales de iones dependientes de los ligandos y, por lo tanto, interviene directamente en la señalización eléctrica de las células nerviosas, produciendo cambios rápidos y relativamente grandes en la conductancia de las membranas postsinápticas. Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) regulan indirectamente la señalización eléctrica, influyendo en los procesos metabólicos intracelulares mediante proteínas G. Por consiguiente, los cambios en la célula postsináptica en los que intervienen los mGluR, son relativamente lentos y no están relacionados con cambios rápidos e importantes en la conductancia de la membrana de las neuronas.

Se han descrito tres subtipos de receptores ionotrópicos del glutamato, los subtipos NMDA, AMPA y kainato.

- 50 Se han clonado ocho subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato. Los subtipos se clasifican en tres grupos basándose en similitudes de la secuencia y las propiedades farmacológicas y bioquímicas (Spooren *et al*, *Trends Pharmacol.Sci.* 22: 331-337, 2001): Los receptores mGlu del grupo I (mGlu1 y mGlu5), Los receptores mGlu del grupo II (mGlu2 y mGlu3) y Los receptores mGlu del grupo III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8).

- 55 Se conoce que el grupo I de receptores mGlu5 (humanos o de rata) comprende por lo menos dos subtipos, "a" y "b". El subtipo "b" es mayor que el subtipo "a", debido a un corte y empalme alternativo de un fragmento de 32 aminoácidos en el dominio carboxiterminal (intracelular), 50 residuos a continuación del inicio del dominio. El mGlu5b humano presenta 1212 aminoácidos de longitud, mientras que la forma "a" carece de los aminoácidos 877 a 908 (el n.º 828 es el primero del dominio intracelular). El mGlu5b de rata presenta 1203 aminoácidos de longitud, aunque la forma "a" carece de los aminoácidos 876 a 907 (el n.º 827 es el primero del dominio intracelular). (Hermans and Challis, *Biochem. J.* 359: 465-484, 2001).

- 65 Los receptores mGlu, que pertenecen a la familia 3 de los GPCR (receptores acoplados a la proteína G), se caracterizan por dos dominios de topología distinta: un dominio aminoterminal extracelular grande que contiene un módulo *Venus fly-trap* responsable del enlace entre el agonista y el dominio 7-TM más el dominio intracelular carboxiterminal implicado en la activación del receptor y el acoplamiento con la proteína G.

Se ha demostrado que los receptores 7-TMD del Grupo I de mGlu forman un bolsillo de enlace para los moduladores alostéricos positivos y negativos. Se han identificado los negativos gracias tecnologías de alta capacidad de procesamiento y actúan como antagonistas no competitivos, sin que realicen efecto alguno sobre el enlace con el agonista. La propiedad más interesante de estas moléculas, además de su elevada potencia, es su notable selectividad de subtipo.

La región de enlace 7-TM se encuentra en un bolsillo revestido por TM-III, TM-V, TM VI y VII-TM. Este sitio corresponde al bolsillo de enlace de la rodopsina en la retina.

Los moduladores alostéricos de los mGlu5 representan un avance interesante para demostrar la potencialidad de desarrollar nuevas herramientas de investigación y agentes terapéuticos que regulen la actividad de los subtipos de mGluR específicos.

Los compuestos de la presente invención comprenden los descritos en la presente memoria como antagonistas de los mGlu5, que en muchos casos son realmente moduladores alostéricos negativos que actúan en la región de enlace 7-TM.

El documento WO 00/63166 da a conocer unos derivados tricíclicos del ácido carbámico útiles para el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas la incontinencia urinaria. Se da a conocer que los derivados son agonistas o antagonistas de los receptores mGlu del grupo I con especificidad por el receptor mGlu1.

El documento WO 01/32632 da a conocer unos derivados de la pirimidina útiles para el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas la incontinencia urinaria. Se da a conocer que los derivados son antagonistas selectivos del receptor mGlu1 con una selectividad por lo menos 10 veces superior hacia el receptor mGlu1 con respecto al receptor mGlu 5.

El documento WO 01/27070 da a conocer unas nuevas bisarilacetamidas útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria, entre otras enfermedades. Se da a conocer que las moléculas son agonistas o antagonistas selectivas del receptor mGlu1.

La patente US n.º 6.369.222 da a conocer unos derivados de la heterocicloazepinilpirimidina útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria, entre otras enfermedades. Se da a conocer que los derivados son antagonistas del receptor mGlu1.

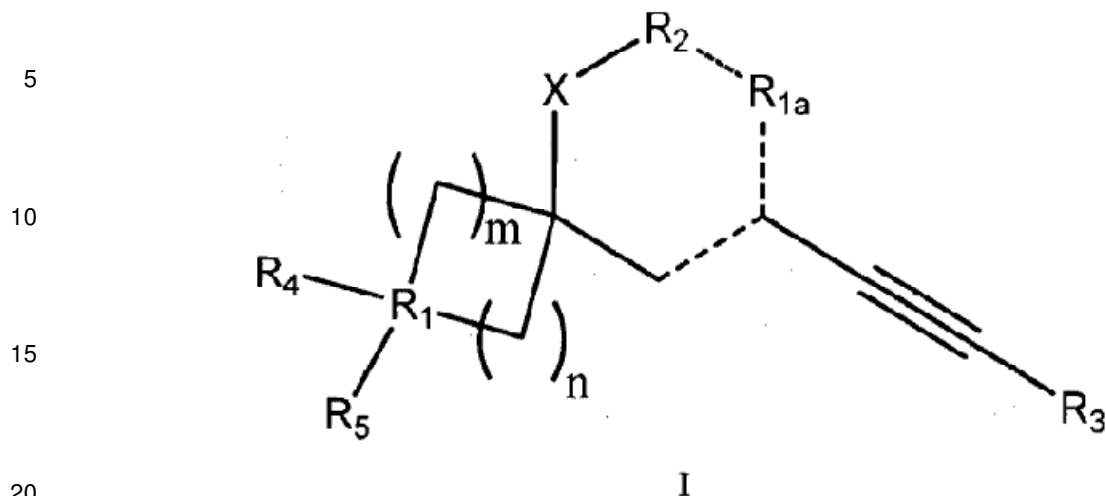
Las solicitudes y patentes mencionadas anteriormente, por lo tanto, dan a conocer que los antagonistas del receptor mGlu1 son útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Ninguna de las referencias, sin embargo, proporciona soporte experimental para el tratamiento de la incontinencia urinaria, ya sea en pacientes humanos o en modelo con animales para la enfermedad de las vías urinarias bajas.

Se han realizado ensayos sobre la actividad de los antagonistas selectivos del mGlu1 y selectivos del mGlu5, en un modelo con ratas útil para detectar actividad en las vías urinarias bajas. Sorprendentemente, se encontró una buena actividad de los antagonistas selectivos del receptor mGlu5, mientras que los dos antagonistas disponibles comercialmente selectivos del receptor mGlu1 no presentaron efecto alguno. Un antagonista selectivo de los receptores para mGluR del Grupo II tampoco presentó efecto alguno en el modelo con ratas. Considerando estos resultados, los antagonistas selectivos del mGlu5 pueden ser unos medios efectivos para el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas.

Existe una necesidad en la técnica de desarrollar nuevos compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias bajas y para el alivio de los síntomas relacionados con dichos trastornos. Los presentes inventores han tratado esta necesidad mediante el desarrollo de nuevos compuestos heterocíclicos que son moduladores selectivos del mGlu5, entre ellos antagonistas selectivos del mGlu5. Los compuestos de la presente invención proporcionan una potente inhibición del reflejo de la micción mediante un nuevo mecanismo de acción.

Descripción de la invención

La invención proporciona un compuesto que presenta la fórmula general I



en la que:

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

R₁ representa un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre;

R_{1a} representa un grupo CH, CH₂, N o NH;

R₂ representa un enlace covalente o un grupo CH o CH₂;

R₃ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo C₁-C₁₃ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 5 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalqueno C₃-C₆ opcionalmente sustituido, cuando R₁ representa un átomo de carbono:

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano, o un grupo hidroxilo, mercapto, amino, carbamilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo de la fórmula -C(=O)-R₆ en el que R₆ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido; o

R₄ y R₅ representan juntos un grupo oxo o un grupo metileno opcionalmente sustituido o un grupo hidroximinio; o

R₄ y R₅ junto con R₁ representan un anillo de 4 a 6 miembros insaturado opcionalmente sustituido que comprende entre 0 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

cuando R₁ representa un átomo de oxígeno:

faltan R₄ y R₅;

cuando R₁ representa un átomo de nitrógeno:

falta uno de entre R₄ y R₅, y el otro es tal como se ha definido anteriormente;

cuando R₁ representa un átomo de azufre:

cada uno de entre R₄ y R₅, independientemente, faltan o representan un grupo oxo;

m es 1, 2 o 3;

n es 1 o 2;

cuando n es 2 o m es 2 o 3, el anillo que contiene R₁ puede estar condensado con un anillo de benceno opcionalmente sustituido; y

cada ---- representa un enlace sencillo o doble siempre que un doble enlace se extienda desde el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C y que ningún átomo de carbono del anillo presente dos dobles enlaces;

y solvatos, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de entre átomos de halógeno y grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, dialquilsulfamoilo (C₁-C₆), alcocicarbonilo (C₁-C₆) y grupos alquilcarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), y de grupos con las fórmulas -NR^{*}R^{*}, -C(=O)NR^{*}R^{*}, -A, -OA, -C(=O)A, -(CH₂)_qA, -NR^{**}-A, -C(=O)NR^{**}-A, -NR^{**}C(=O)A y -OC(=O)A en las que cada R^{*} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, R^{**} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, q es un número entero comprendido entre 1 y 6 y A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; estando cada grupo A opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆.

Los compuestos más preferidos según la presente invención son aquellos en los que X representa un átomo de oxígeno, R_{1a} representa un átomo de nitrógeno, R₂ representa un enlace y un doble enlace se extiende desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C-. Sin embargo, se prefieren asimismo los compuestos según la presente invención en los que X representa un átomo de oxígeno, R_{1a} representa un grupo CH con un doble enlace que se extiende desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C- o un grupo CH₂ con un enlace sencillo que se extiende desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C=C-, y R₂ representa un grupo CH₂.

R₃ representa preferentemente un grupo alquilo, un grupo heteromonocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo de fórmula -C(=O)-R₃, en el que R₃ es como se define en la presente expresión. Más preferentemente, R₃ representa un grupo metilo, isopropilo, butilo, fenilo, 3-(t-butilo)-fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-fluofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 3-etoxifenilo, 3-etilfenilo, 2-fluofenilo, 3-fluofenilo, 4-fluofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-isopropilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-trifluometoxifenilo, 3-trifluometilfenilo, 2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluo-2-piridilo, 6-fluo-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4-trifluometil-2-piridilo, 3-piridilo, 6-fluo-3-piridilo, 2-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirazinilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo o 2-furoilo.

Cuando R₁ representa un átomo de carbono, R₄ representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; y R₅ representa preferentemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano, o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, mercapto, amino, carbamoilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o un grupo de fórmula -C(=O)-R₆ en el que R₆ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando R₁ representa un átomo de carbono, R₄ representa más preferentemente un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo 2-piridilo o 2-piridilmetilo, y R₅ representa más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo ciano, un grupo hidroxilo o etoxicarbonilo.

Alternativamente, cuando R₁ representa un átomo de carbono, R₄ y R₅ juntos representan preferentemente un grupo oxo, metileno, difluometileno, 2-piridilmetileno, trimetileno, tetrametileno, etilendioxo, propilendioxo, oxietilo, oxipropilo, metilenoximetileno, hidroxiiimino, metoxiiimino, 1-carboxi-3-hidroxi-propoxiiimino o 2-oxotetrahidrofurano-3-iloxiiimino.

Alternativamente, cuando R₁ representa un átomo de carbono, R₄ y R₅ juntos representan preferentemente un grupo de fórmula -(Y)_p- en la que p es un número entero comprendido entre 3 y 5, y cada Y representa independientemente un átomo de oxígeno o un grupo metileno opcionalmente sustituido, siempre que no existan dos partes Y adyacentes que representen átomos de oxígeno. Por ejemplo, -(Y)- puede ser -O-(CH₂)₂-O-, -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂-.

Cuando R₁ representa un átomo de nitrógeno, R₄ representa preferentemente un grupo heteromonocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, faltando R₄. Alternativamente, R₅ representa preferentemente un alcocarbonilo, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo, diaquilcarbamoilo, N-alcoxi-N-carbamoilo o un grupo heterociclicarbamoilo opcionalmente sustituido, faltando R₄.

Cuando R₁ representa un átomo de nitrógeno, R₄ representa más preferentemente un grupo 3-ciano-2-pirazinilo, 3-nitro-2-piridilo o 3-nitro-6-metil-2-piridilo, faltando R₅. Alternativamente, R₅ representa más preferentemente un grupo etoxicarbonilo, 3-clorobenzoilo, 2-furoilo, 2-oxo-1-imidazolidinilcarbonil, 3-metilsulfonil-2-oxo-1-imidazolidinilcarbonil, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, piperidincarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, carbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-metoxi-N-metilcarbamoilo, N-etil-N-isopropilcarbamoilo o 4-piridilcarbamoilo, faltando R₄.

Definiciones

Excepto cuando se indique lo contrario, las definiciones siguientes son válidas a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se utiliza por sí mismo o junto con otros términos. Por ejemplo, la definición de "alquilo" se aplica no únicamente a alquilo en sí, sino también a las partes alquilo de alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonilo, etc. Además, todos los intervalos descritos para el grupo químico, por ejemplo, los intervalos "entre 1 y 20 átomos de carbono" y "alquilo C1-C6" comprenden todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono de los mismos.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbúrico alifático de cadena lineal o cadena ramificada que presenta entre 1 y 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos presentan entre 1 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos presentan entre 1 y 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo que presenta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo aptos comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarbúrico alifático de cadena lineal o cadena ramificada que presenta por lo menos un doble enlace y presenta entre 2 y 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos presentan entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo más preferidos presentan entre 2 y 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo que presenta entre 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquenilo aptos comprenden etenilo, propenilo, isopropenilo, n-butenilo, 1-hexenilo y 3-metilbut-2-enilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbúrico alifático de cadena lineal o cadena ramificada que presenta por lo menos un triple enlace y presenta entre 2 y 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos presentan entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo más preferidos presentan entre 2 y 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo que presenta entre 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquinilo aptos comprenden etinilo, propinilo y 2-butinilo.

"Arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico" significa un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende entre 6 y 14 átomos de carbono. Los grupos arilo bicíclicos y tricíclicos se condensan en 2 o 4 puntos o se unen en un punto mediante un enlace o un heteroátomo ligador (O, S, NH, o N(alquilo C₁-C₆)) (por ejemplo, bifenilo, 1-fenilnaptilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más sustituyentes, preferentemente entre 1 y 6 sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos. Los ejemplos de grupos arilo aptos comprenden fenilo y naftilo.

"Heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado aromático o no aromático que presenta entre 2 y 14 átomos de carbono en el anillo, y que comprende entre 1 y 5 átomos en el anillo seleccionados de entre N, O y S, solos o en combinación. Los grupos heterocíclicos bicíclicos y tricíclicos se condensan en 2 o 4 puntos o se unen en un punto mediante un enlace o un heteroátomo ligador (O, S, NH, o N(alquilo C₁-C₆)). El "heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico" puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante la sustitución de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. No existen átomos adyacentes de oxígeno y/o átomos de azufre presentes en el sistema del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado en el N-óxido, S-óxido o S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocíclicos aptos comprenden furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Se puede hacer referencia a los heterocíclicos con características aromáticas como heteroarilos o heteroaromáticos. Los ejemplos de heteroaromáticos aptos comprenden furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 3-fenilpiridina, 3-ciclohexylpyridine, 3-(piridin-3-il)-morfolina, 3-fenilisoxazol y 2-(piperidin-1-il)-pirimidina.

"Cicloalquilo monocíclico o bicíclico" significa un sistema de anillo de carbono monocíclico o bicíclico que presenta entre 3 y 14 átomos de carbono, preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante la sustitución de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos aptos comprenden ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilos multicíclicos aptos comprenden 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo.

"Cicloalquenilo" tiene un significado que corresponde al de cicloalquilo, pero con uno o dos dobles enlaces en el anillo (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadieno).

"Halógeno" o "Hal" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y resultan más preferidos flúor y cloro.

El término "acilo", utilizado solo o dentro de un término tal como "acilamino", indica un radical proporcionado por el residuo tras eliminar el grupo hidroxilo de un ácido orgánico. El término "acilamino" se refiere a un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de radical "acilamino" es $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH-}$ en el que la amina puede estar adicionalmente sustituida con alquilo, arilo o aralquilo.

Estereoquímica de los compuestos de la invención

Los compuestos de fórmula I pueden presentar uno o más centros quirales y, en función de la naturaleza de los sustituyentes individuales, pueden presentar asimismo isómeros geométricos. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto presenta un centro quiral, resulta posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las normas de secuenciación R- y S de Cahn y Prelog, o por el modo en que la molécula hace girar el plano de luz polarizada, y se denomina dextrógiro o levógiro (es decir, isómero (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica". Se dice de una mezcla que comprende proporciones distintas de enantiómeros que presenta un "exceso enantiomérico" (ee) del compuesto R o del compuesto S. El exceso de un enantiómero en una mezcla se describe a menudo con el % de exceso enantiomérico (% de ee), un valor que se determina mediante la fórmula:

$$\%ee = (R - S) / (R + S)$$

La proporción de los enantiómeros se puede definir asimismo por la "pureza óptica" en la que el grado en que la mezcla de enantiómeros gira el plano de luz polarizada se compara con los compuestos R y S ópticamente puros individuales. La pureza óptica se puede determinar utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Pureza óptica} = \text{enant.}_{\text{mayor}} / (\text{enant.}_{\text{mayor}} + \text{enant.}_{\text{menor}})$$

La presente invención comprende todos los isómeros individuales de los compuestos de fórmula I. La descripción o denominación de un compuesto particular en la presente memoria y las reivindicaciones pretende comprender tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica.

En muchas aplicaciones, se prefiere realizar síntesis estereoselectivas y/o someter el producto de la reacción a unas etapas de purificación adecuadas de tal modo que se produzcan materiales sustancialmente ópticamente puros. Los procedimientos de síntesis estereoselectivas aptos para producir materiales ópticamente puros son muy conocidos en la técnica, del mismo modo que los procedimientos para purificar las mezclas racémicas en fracciones ópticamente puras. Los expertos en la materia podrán reconocer además que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas polimórficas en las que un compuesto puede cristalizar en distintas formas. Los métodos aptos para identificar y separar los polimorfismos son conocidos en la técnica.

Los diastereoisómeros difieren tanto en las propiedades físicas como en la reactividad química. Una mezcla de diastereómeros se puede separar en pares enantioméricos basándose en la solubilidad, la cristalización fraccionada o las propiedades cromatográficas, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina, cromatografía en columna o HPLC.

La purificación de mezclas complejas de diastereómeros en enantiómeros requiere habitualmente dos etapas. En una primera etapa, la mezcla de diastereómeros se descompone en grupos de dos enantiómeros, tal como se ha descrito anteriormente. En una segunda etapa, los pares de enantiómeros se purifican aún más en composiciones enriquecidas por uno u otro enantiómero o, más preferentemente descompuestas en composiciones que comprenden los enantiómeros puros. La descomposición de los enantiómeros requiere habitualmente la reacción o interacción molecular con un agente quiral, por ejemplo, un disolvente o la matriz de una columna. Se puede realizar la descomposición, por ejemplo, convirtiendo la mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, en una mezcla de diastereómeros mediante la reacción con un enantiómero puro de un segundo agente, es decir, un agente de descomposición. A continuación se pueden separar los dos productos diastereoméricos resultantes. Tras ello los diastereómeros separados se vuelven a convertir en enantiómeros puros invirtiendo la transformación química inicial.

La descomposición de enantiómeros se puede realizar asimismo mediante las diferencias de su enlace no covalente con una sustancia quiral, por ejemplo, mediante cromatografía en adsorbentes homoquirales. El enlace no covalente

entre los enantiómeros y el adsorbente cromatográfico determina los complejos diastereoméricos, dando lugar a una partición diferencial en la fase móvil y a estados enlazados en el sistema cromatográfico. Por lo tanto, los dos enantiómeros se desplazan a través del sistema cromatográfico, por ejemplo, la columna, a un ritmo distinto, lo que permite su separación.

Las columnas de descomposición quiral resultan muy conocidas en la técnica y se encuentran disponibles en el mercado (por ejemplo, en Metachem Technologies Inc., una división de ANSYS Technologies, Inc., Lake Forest, CA). Los enantiómeros se pueden analizar y purificar utilizando, por ejemplo, fases estacionarias quirales (CSP) para HPLC. Las columnas de HPLC quiral comprenden habitualmente una forma de un compuesto enantiomérico inmovilizado en la superficie de un material de empaquetamiento de sílice.

La D-fenilglicina y la L-leucina constituyen ejemplos CSP de tipo I y se utilizan combinaciones de interacciones $\pi - \pi$, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo e interacciones estéricas para alcanzar el reconocimiento quiral. Para realizar la descomposición en una columna de tipo I, los enantiómeros analitos deben comprender un grupo funcional complementario a la de la CSP para que el análisis experimente las interacciones esenciales con las CSP. La muestra ha de comprender preferentemente uno de los grupos funcionales siguientes: π -ácido o π -base, dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno, o un dipolo amida. A veces se utiliza la derivatización para agregar los sitios interactivos a aquellos compuestos que carecen de los mismos. Los derivados más comunes comprenden la formación de amidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos.

El MetaChiral™ ODM constituye un ejemplo de una CSP de tipo II. Los mecanismos principales para la formación de complejos soluto-CSP es mediante interacciones atractivas, pero la incorporación de complejos desempeña asimismo un papel importante. Los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi - \pi$, y el agrupamiento de dipolos son importantes para la descomposición quiral en el MetaChiral™ ODM. Podría ser necesaria la obtención de derivados cuando la molécula de soluto no contiene los grupos necesarios para las interacciones soluto - columna. La obtención de derivados, habitualmente con bencilamidas, puede ser necesaria en el caso de algunas moléculas muy polares tales como las aminas y los ácidos carboxílicos, que de otro modo interactúan fuertemente con la fase estacionaria mediante interacciones estereoquímicas no específicas.

Los compuestos de fórmula I se pueden separar en pares diastereoméricos, por ejemplo, mediante la separación por cromatografía de columna o TLC en gel de sílice. Se hace referencia a dichos pares de diastereoisómeros como diastereoisómero con R_f TLC superior y con diastereómero con R_f TLC inferior. Los diastereómeros pueden continuar enriqueciéndose en un enantiómero particular o descomponerse en un único enantiómero utilizando métodos muy conocidos en la técnica, tales como los descritos en la presente memoria.

La configuración relativa de los pares de diastereoisómeros se puede deducir mediante la aplicación de modelos o reglas teóricos (por ejemplo, la regla de Cram, el modelo de Felkin-Ahn) o utilizando modelos tridimensionales más seguros generados mediante programas informáticos de química. En muchos casos, estos métodos permiten predecir qué diastereoisómero es el producto energéticamente favorecido de una transformación química. Alternativamente, la configuración relativa de los pares de diastereoisómeros se puede determinar indirectamente averiguando la configuración absoluta de un enantiómero simple en uno (o ambos) de los par(es) de diastereoisómeros.

La configuración absoluta de los estereocentros se puede determinar mediante un método muy conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, difracción de rayos X, dicroísmo circular). La determinación de la configuración absoluta puede resultar asimismo útil para confirmar la predicción de los modelos teóricos y puede ser útil para ampliar el uso de estos modelos a moléculas similares preparadas mediante reacciones con mecanismos análogos (por ejemplo, la reducción de la cetona y aminación reductora de cetonas por hidruros).

La presente invención comprende asimismo los estereoisómeros del tipo Z-E y las mezclas de los mismos debido a los sustituyentes R_2 - R_3 para el doble enlace que no se encuentra directamente unido al anillo. Se encuentran estereoisómeros Z-E adicionales cuando m no es 1, y m y n son distintos. Se aplican las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog para determinar si los estereoisómeros debidos a la posición correspondiente en el plano del doble enlace de los sustituyentes unidos mediante doble enlace son Z o E. El estereoisómero se designa como Z (*zusammen* = juntos) si los 2 grupos de máxima prioridad se encuentran en el mismo lado de un plano de referencia que pasa por el enlace C=C. El otro estereoisómero se denomina E (*entgegen* = opuesto).

Se puede separar (y/o caracterizar) la mezcla de estereoisómeros de tipo E-Z en sus componentes utilizando el método clásico de purificación que se basa en las distintas propiedades físicoquímicas de dichos compuestos. Dichos métodos comprenden la cristalización fraccionada, la cromatografía realizada a baja, media o alta presión, las técnicas de destilación fraccionada y cualquier otro método que resulte muy conocido para los expertos en la materia.

Derivados de los compuestos de la invención

La invención comprende además sales, solvatos, hidratos, N-óxidos, profármacos y metabolitos activos de los compuestos de fórmula I.

El término "sales" puede comprender sales de adición de ácidos o sales de adición de bases libres. Para realizar el aislamiento o la purificación resulta posible asimismo utilizar sales farmacéuticamente inaceptables. Sin embargo, únicamente las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables se utilizan terapéuticamente y, por lo tanto, son las preferidas. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos atóxicos tales como los ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos atóxicos tales como ácidos alifáticos monocarboxílicos y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxilalcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y aromáticos, ácidos sulfónicos y ácidos acético, málico, succínico o cítrico. Los ejemplos de dichas sales comprenden napadisilato, besilato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluensulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. Se contemplan asimismo las sales de aminoácidos tales como el arginato y similares y el gluconato, el galacturonato (véase, por ejemplo, Berge, *et al.* *Pharmaceutical Salts* ("Sales farmacéuticas"), *J. Pharm.Sci.* 1977;66:1).

La frase "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza con respecto a las composiciones de la presente invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y habitualmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferentemente, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa autorizado por una autoridad sanitaria del gobierno federal o un gobierno estatal o indicado en la Farmacopea Estadounidense u otras farmacopeas reconocidas generalmente para su utilización en mamíferos y, más particularmente, en seres humanos.

Habitualmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I se puede preparar fácilmente utilizando un ácido o base pretendido, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. Por ejemplo, una solución acuosa de un ácido tal como el ácido clorhídrico se puede añadir a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula I y la mezcla resultante se evapora hasta la sequedad (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido como un sólido. Alternativamente, un compuesto de fórmula I se puede disolver en un disolvente apto, por ejemplo, un alcohol tal como el isopropanol, y el ácido se puede añadir al mismo disolvente o a otro solvente apto. La sal de adición de ácido resultante se puede precipitar directamente o mediante la adición de un disolvente menos polar tal como hexano o éter de diisopropilo, y aislarse por filtración.

Las sales de adición ácidas de los compuestos de fórmula I se pueden preparar poniendo en contacto la forma de la base libre con una cantidad suficiente del ácido pretendido para producir la sal de un modo convencional. La forma de la base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre del modo convencional. Las formas de base libre difieren de algún modo de sus formas salinas correspondientes en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus bases libres correspondientes para los objetivos de la presente invención.

También se encuentran comprendidas las sales totales y parciales, es decir, las sales con 1, 2 o 3, preferentemente 2, equivalentes de base por mol de ácido de fórmula I o las sales con 1, 2 o 3 equivalentes, preferentemente 1 equivalente, de ácido por mol de base de fórmula I.

Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como los metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas aptas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición básicas de dichos compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma del ácido libre con una cantidad suficiente de la base pretendida para producir la sal de un modo convencional. La forma del ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar un centro básico y un centro de ácido y, por lo tanto, encontrarse en forma de ión dipolar sal interna.

Habitualmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I se puede preparar fácilmente utilizando un ácido o base pretendido, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. Por ejemplo, una solución acuosa de un ácido tal como el ácido clorhídrico se puede añadir a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula I y la mezcla resultante se evapora hasta la sequedad (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido como un sólido.

Alternativamente, un compuesto de fórmula I se puede disolver en un disolvente apto, por ejemplo, un alcohol tal como el isopropanol, y el ácido se puede añadir al mismo disolvente o a otro solvente apto. La sal de adición de ácido resultante se puede precipitar directamente o mediante la adición de un disolvente menos polar tal como hexano o éter de diisopropilo, y aislarse por filtración.

Los expertos en la materia de la química orgánica podrán apreciar que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o a partir de los que precipitan o cristalizan. Dichos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con el agua se conoce como "hidrato". Los solvatos de los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Las sales de los compuestos I pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la presente invención comprende asimismo todos dichos solvatos. El significado de la palabra "solvatos" resulta muy conocido por los expertos en la materia como compuestos formados mediante la interacción de un disolvente y un soluto (es decir, la solvatación). Las técnicas para la preparación de solvatos están bien establecidas en la materia (véase, por ejemplo, Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical solids* ("Polimorfismo en sólidos farmacéuticos"). Marcel Decker, Nueva York, 1999.).

La presente invención comprende asimismo los N-óxidos de los compuestos de fórmula I. El término "N-óxido" significa que en el caso de los heterociclos que contienen un átomo N sp^2 de otro modo sin sustituir, el átomo de N puede presentar un átomo de O enlazado covalentemente, es decir, $-N \rightarrow O$. Los ejemplos de dichos heterociclos sustituidos con N-óxido comprenden N-óxidos de piridilo, N-óxidos de pirimidilo, N-óxidos de pirazinilo y N-óxidos de pirazolilo.

Se dan a conocer los profármacos de los compuestos de fórmula I, es decir, los compuestos que liberan un fármaco activo original según la fórmula I *in vivo* cuando se administra a un mamífero. Un profármaco es una sustancia farmacológicamente activa o más habitualmente un compuesto inactivo que se convierte en un principio farmacológicamente activo mediante una transformación metabólica. Los profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I de tal modo que las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para liberar el compuesto original. *In vivo*, un profármaco experimenta fácilmente cambios químicos en las condiciones fisiológicas (por ejemplo, se actúa sobre enzima(s) natural(es)) lo que tiene como resultado la liberación del principio farmacológicamente activo. Los profármacos comprenden los compuestos de fórmula I en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxilo de fórmula I se enlaza a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para regenerar los grupos hidroxilo, amino o carboxi libres, respectivamente. Los ejemplos de profármacos comprenden ésteres (por ejemplo, derivados de acetatos, formiatos y benzoatos) de los compuestos de fórmula I o cualquier otro derivado que al alcanzar el pH fisiológico o mediante la acción enzimática se convierte en el fármaco activo original. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación los profármacos derivados aptos se describen en la técnica (véase, por ejemplo, Bundgaard, *Design of Pro-drugs* ("Diseño de profármacos"). Elsevier, 1985).

Los profármacos se pueden administrar del mismo modo que el principio activo en el que se convierten o se pueden administrar en forma de depósito, por ejemplo, un parche transdérmico u otro tipo de depósito que se adapte para permitir (proporcionando un enzima u otro tipo de reactivo apropiado) la conversión de un profármaco en el principio activa lentamente con el tiempo, y la administración del principio activo al paciente.

Se dan a conocer asimismo metabolitos. Un "metabolito" de un compuesto según la presente invención es un derivado de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metaboliza" se refiere a la suma de procesos mediante los que se cambia una determinada sustancia en el organismo vivo. En pocas palabras, todos los compuestos presentes en el organismo están manipulados por los enzimas del organismo a fin de obtener energía y/o para eliminar los mismos del organismo. Los enzimas específicos producen alteraciones estructurales específicas al compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrido libres. Se puede obtener más información sobre el metabolismo en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Bases farmacológicas de los tratamientos"), 9^a edición, McGraw-Hill (1996), páginas 11-17.

Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden identificar tanto por la administración de los compuestos a un hospedador y el análisis de muestras tisulares del hospedador, como por la incubación de los compuestos con las células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos resultan muy conocidos en la técnica.

Utilización de los compuestos de la invención para tratar trastornos de las vías urinarias bajas

La nomenclatura de las vías urinarias bajas y de las patologías que se utiliza en la presente memoria se define en Abrams *et al.*, *Neurol. and Urodyn.* 21:167-178 (2002) y Andersson *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 56:581-631 (2004).

Las disfunciones relacionadas con la micción se pueden clasificar en líneas generales como tesarismosis o trastornos del vaciado. Los síntomas de la tesarismosis se experimentan durante la fase de almacenamiento de la vejiga y comprenden una mayor frecuencia durante el día, la nicturia (despertarse por la noche una o más veces para orinar), el tenesmo vesical (una necesidad repentina e imperiosa de orinar que resulta difícil de demorar y la incontinencia urinaria (la pérdida involuntaria de orina). La incontinencia urinaria puede caracterizarse más en función de los síntomas. La incontinencia urinaria de esfuerzo genuina es la pérdida involuntaria de orina al realizar ejercicio, esfuerzos, estornudar o toser. La incontinencia urinaria con tenesmo es la pérdida involuntaria de orina acompañada o precedida inmediatamente por el tenesmo. La incontinencia urinaria mixta es la pérdida involuntaria de orina asociada al tenesmo y asimismo a realizar ejercicio, esfuerzos, estornudar o toser. La incontinencia por rebosamiento es la pérdida involuntaria de orina que se produce una vez se ha superado la capacidad de la vejiga, por ejemplo, como consecuencia de una insuficiencia en la micción. La enuresis se refiere asimismo a cualquier pérdida involuntaria de orina. La enuresis nocturna es la pérdida de orina que se produce durante el sueño.

Los síntomas relacionados con la micción comprenden un chorro miccional lento, la separación o la pulverización del chorro miccional, un chorro intermitente (intermitencia, es decir, la detención y el reinicio del chorro de orina durante la micción), la disuria inicial (la dificultad para comenzar a orinar, lo que tiene como resultado un retraso en el inicio de la micción una vez que la persona se encuentra a punto para orinar), el esfuerzo y el goteo posmiccional (una parte final de la micción prolongada, cuando el flujo se ha ralentizado hasta convertirse en un chorro muy reducido o goteo).

Los trastornos de las vías urinarias bajas se pueden clasificar adicionalmente mediante un grupo de síntomas (es decir, un síndrome) o por su etiología. Las personas que padecen, por ejemplo, el síndrome de vejiga hiperactiva (OAB), en general experimentan los síntomas de tenesmo vesical, incontinencia con tenesmo, aumento de la frecuencia durante el día o nicturia. El OAB se produce como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace referencia como inestabilidad del músculo detrusor. La inestabilidad del músculo detrusor puede surgir como consecuencias de alteraciones no neurológicas, tales como cálculos vesicales, miopatías, infecciones de las vías urinarias o efectos secundarios de los medicamentos, o puede ser idiopática.

La vejiga hiperactiva neurógena (o vejiga neurógena) es un tipo de vejiga hiperactiva que se produce como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace referencia como hiperreflexia del detrusor, secundaria a trastornos neurológicos conocidos. Los pacientes con trastornos neurológicos, tales como un ictus, la enfermedad de Parkinson, diabetes, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas o lesiones de médula espinal a menudo padecen vejiga hiperactiva neurógena.

La cistitis (comprendiendo la cistitis intersticial) es un trastorno de las vías urinarias bajas de etiología desconocida que afecta predominantemente a mujeres jóvenes y de mediana edad, aunque los hombres y los niños también pueden verse afectados. Los síntomas de la cistitis intersticial pueden comprender síntomas miccionales, un aumento de la frecuencia diurna, tenesmo vesical, nicturia o dolor suprapúbico o pélvico relacionado con la micción y que se alivia con la misma. Muchos pacientes con cistitis intersticial experimentan asimismo cefaleas así como problemas gastrointestinales y cutáneos. En algunos casos, la cistitis intersticial se puede asociar asimismo a úlceras o cicatrices de la vejiga.

Se ha indicado que la prostatitis, la prostadina y otros trastornos de las vías urinarias bajas afectan a aproximadamente entre el 2 % y el 9 % de la población masculina adulta. La prostatitis es una inflamación de la próstata y comprende la prostatitis bacteriana (aguda y crónica) y la prostatitis no bacteriana. La prostatitis bacteriana, aguda y crónica, se caracteriza por la inflamación de la próstata y la infección bacteriana de la glándula de la próstata, habitualmente asociada a síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo. La prostatitis bacteriana crónica se distingue de la prostatitis bacteriana aguda por el carácter recurrente de la enfermedad. La prostatitis no bacteriana crónica se caracteriza por la inflamación de la próstata, que es de etiología desconocida, acompañada por la presencia de una cantidad excesiva de células inflamatorias en las secreciones prostáticas que no se encuentran asociadas a la infección bacteriana de la glándula de la próstata y, por lo general, presenta síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo. La prostadina es un trastorno que imita los síntomas de la inflamación de la prostatitis sin inflamación de la próstata, infección bacteriana de la próstata y niveles elevados de células inflamatorias en las secreciones prostáticas. La prostadina puede estar asociada a síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo.

La hiperplasia prostática benigna (BPH) consiste en un aumento de tamaño no maligno de la próstata que es muy común en los hombres mayores de 40 años de edad. Se considera que la BPH se debe a un crecimiento celular excesivo de elementos tanto glandulares como del estroma de la próstata. Los síntomas de la BPH pueden comprender un aumento de la frecuencia de la micción, tenesmo, incontinencia con tenesmo, nicturia, y síntomas de vaciado, entre ellos un chorro miccional lento, la separación o la pulverización del chorro miccional, un chorro intermitente, disuria inicial, esfuerzo y goteo posmiccional.

Los compuestos según la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mencionadas anteriormente de las vías urinarias bajas, especialmente disfunciones neuromusculares de las vías

urinarias bajas, entre ellas como el tenesmo, la vejiga hiperactiva, el aumento de la frecuencia urinaria, la disminución de la distensibilidad urinaria (disminución de la capacidad de almacenamiento de la vejiga), la cistitis intersticial, la incontinencia, la pérdida involuntaria de orina, la enuresis, la disuria, la disuria inicial y la dificultad para vaciar la vejiga. Con la palabra tratamiento hacemos referencia a un tratamiento de uno o más de los trastornos, síntomas y/o síndromes descritos anteriormente.

En el tratamiento de las disfunciones neuromusculares de las vías urinarias bajas, se pueden administrar los compuestos de la presente invención solos o junto con otro medicamento. Dicho medicamento adicional puede ser un fármaco antimuscarínico como oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina, trospio, imidafenacina, fesoterodina o temiverina; un antagonista α_1 -adrenérgico tal como prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina, silodosina o tamsulosina; un inhibidor de la recaptación de la serotonina y/o noradrenalina tal como duloxetina, milnaciprán, amoxapina, venlafaxina, desvenlafaxina, sibutramina, tesofensina o desmetilsibutramina; o un inhibidor selectivo o no selectivo de la COX, tal como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, pirofeno, carprofeno, tiopirofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, diclofenaco, fenclofenaco, ibufenaco, ácido acetil salicílico, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, ketorolaco, azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolaco, ácido salicílico, benorilato, isoxicam, ácido 2-fluo- α -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético 4-(nitrooxi)butil éster, meloxicam, parecoxib o nimesulida.

Otras utilizaciones de los compuestos de la invención

Los compuestos según la presente invención pueden ser útiles asimismo en el tratamiento de jaquecas; en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD); en el tratamiento de trastornos de la ansiedad; en el tratamiento de trastornos relacionados con adicciones, drogodependencias y el síndrome de abstinencia; en el tratamiento de trastornos relacionados con el dolor neuropático; y en el tratamiento de los trastornos del síndrome del cromosoma X frágil.

Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I

Aunque resulta posible administrar un compuesto I como fármaco, se prefiere presentar el principio activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que la sustancia se encuentre mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la ruta prevista de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

Por consiguiente, la presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato, hidrato, enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un principio activo.

Un compuesto de fórmula I se puede utilizar junto con otros tratamientos y/o principios activos. Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato, hidrato, enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del vehículo, cualquier aglutinante, lubricante, dispersante, revestimiento y/o solubilizante aptos.

Se pueden proporcionar también en la composición farmacéutica conservantes, estabilizantes, colorantes y saborizantes. Se pueden utilizar asimismo antioxidantes y dispersantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden triturar utilizando procedimientos conocidos de trituración, tales como la molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apto para la formación del comprimido y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase el documento WO 02/00196.

Vías de administración de las formas farmacéuticas unitarias

Las vías de administración comprenden la oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas o como disolución ingerible), tópica, mucosa (por ejemplo, como aerosol nasal o aerosol para inhalación), intranasal, parenteral (por ejemplo, una forma inyectable), gastrointestinal, intrarraquídea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, endotraqueal, intravaginal, cerebroventricular, cerebral, subcutánea, (comprendiendo la inyección intravítrea o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. Las composiciones de la presente invención se pueden formular especialmente para cualquiera de las

vías de administración. En las formas de realización preferidas, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan en una forma apta para la administración oral.

Pueden existir distintos requisitos de composición / formulación en función de los diferentes sistemas de administración. Se ha de comprender que no todos los compuestos han de administrarse por la misma vía. Del mismo modo, si la composición comprende más de un principio activo, los componentes se pueden administrar por distintas vías. A título de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para administrarse utilizando una minibomba o por una vía mucosa, por ejemplo, como aerosol nasal o aerosol para la inhalación o una solución ingerible, o por vía parenteral, en la que la composición se formula en una forma inyectable, para administrar mediante, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para administrarse por una pluralidad de vías.

Cuando la sustancia se va administrar por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, ha de poder permanecer estable durante el tránsito por el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, tiene que ser resistente a la degradación proteolítica, estable ante un pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede recubrir con una capa de revestimiento entérico. El material de la capa revestimiento entérico se puede dispersar o disolver en agua o en un disolvente orgánico apto. Como polímeros para la capa de revestimiento entérico, se pueden utilizar una o más, separadas o juntas, de las siguientes, por ejemplo, disoluciones o dispersiones de copolímeros del ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato de hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa, ftalato acetato de polivinilo, trimelitato acetato de celulosa, carmelosa, goma laca u otro revestimiento entérico apto para la(s) capa(s) polimérica(s). Por motivos medioambientales, se prefiere un proceso de revestimiento acuoso. En dichos procesos acuosos, los más preferidos son los copolímeros de ácido metacrílico.

Cuando proceda, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por inhalación, en forma de supositorio o pesario, por vía tópica en forma de loción, solución, crema, pomada o polvo medicinal de uso externo, utilizando un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que comprenden excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos tanto solos como mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen aromatizantes o colorantes, o se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular subcutánea. Para la administración oral o sublingual, las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos o pastillas para chupar, que se pueden formular de un modo convencional.

Cuando la composición de la presente invención se administra por vía parenteral, dicha administración comprende una o más de entre la administración de la sustancia por vía: intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea; y/o utilizando técnicas de venoclisis.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por venoclisis o inyección. Las composiciones farmacéuticas aptas para la inyección o la venoclisis se pueden presentar en forma de disolución acuosa estéril, dispersión o polvo estéril que contenga el principio activo, ajustado, si es necesario, para la preparación de una disolución o dispersión estéril apta para la venoclisis o la inyección. Dicha preparación se puede encapsular opcionalmente en liposomas. En todos los casos, la preparación final ha de ser estéril, líquida y estable en las condiciones de producción y almacenamiento. Para mejorar la estabilidad de almacenamiento, dichas preparaciones pueden contener asimismo un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede realizar mediante la adición de diversos antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, o ácido ascórbico. En muchos casos se recomiendan sustancias isotónicas, por ejemplo, azúcares, sustancias amortiguadoras y cloruro sódico para garantizar que la presión osmótica sea similar a la de los líquidos corporales, en particular la sangre. La absorción prolongada de dichas mezclas inyectables se puede realizar introduciendo sustancias retardantes de la absorción, tales como el monoestearato de aluminio o la gelatina.

Las dispersiones se pueden preparar en un vehículo líquido o productos intermedio, tal como la glicerina, macrogoles líquidos, aceites de triacetina y mezclas de los mismos. El vehículo líquido o producto intermedio puede ser un medio dispersivo disolvente o líquido que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerina, propilenglicol o similares), aceites vegetales, ésteres atóxicos de la glicerina y mezclas aptas de los mismos. Se puede mantener una fluidez adecuada mediante la generación de liposomas, la administración de un tamaño de partícula adecuado en el caso de las dispersiones o mediante la adición de tensioactivos.

En el caso de la administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la disolución sea isotónica con respecto a la sangre. Las disoluciones acuosas han de estar adecuadamente amortiguadas (preferentemente a un pH comprendido entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de las formulaciones parenterales aptas en unas condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la materia.

Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante mezclando un compuesto de fórmula I con un disolvente apto y uno o más de los vehículos mencionadas anteriormente, seguido por una filtración estéril. En el caso de los polvos estériles aptos para utilizar en la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación comprenden el secado al vacío y la liofilización, que proporcionan mezclas pulverulentas de los antagonistas del receptor de la aldosterona y los excipientes pretendidos para la preparación posterior de las disoluciones estériles.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular para en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por inyección intravenosa en embolada o venoclisis o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y se pueden presentar en forma de dosis unitarias, en ampollas u otro tipo de envase para dosis unitarias o en envases multidosis, si es necesario con un conservante añadido. Las composiciones inyectables se pueden presentar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo se puede encontrar en forma de polvo estéril para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, sin pirógenos, antes de su utilización.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar (por ejemplo, por vía oral o tópica) en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar asimismo para uso humano o veterinario en una forma apta para la administración oral o bucal, por ejemplo en forma de disoluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o un polvo seco para reconstituir con agua u otro vehículo apto antes de su utilización, opcionalmente con aromatizantes y colorantes. Se pueden utilizar asimismo composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas para chupar, píldoras, bolos, polvos, pastas, gránulos, balas o preparaciones premezcladas. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral se pueden preparar según métodos muy conocidos en la técnica. Dichas composiciones pueden comprender asimismo uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden encontrar en forma sólida o líquida.

Los comprimidos pueden comprender excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como povidona, hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica.

Se pueden incorporar asimismo lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones se pueden administrar por vía oral, en forma de comprimidos de liberación rápida o controlada, micropartículas, minicompriados, cápsulas, sobres y disoluciones o suspensiones orales, o polvos para la preparación de los mismos. Además de las nuevas formas sólidas de pantoprazol de la presente invención como principio activo, las preparaciones orales pueden comprender opcionalmente diversos vehículos y excipientes farmacéuticos estándar, tales como aglutinantes, cargas, tampones, lubricantes, lubricantes, colorantes, disgregantes, odorantes, edulcorantes, tensioactivos, desmoldeadores, antiadherentes y revestimientos. Algunos excipientes pueden desempeñar una pluralidad de funciones en las composiciones, por ejemplo, actuando como aglutinantes y disgregantes.

Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales comprenden almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos de aluminio acuosos y povidona reticulada.

Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales comprenden goma arábica; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carmelosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, povidona, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, resina de xantana, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, macrogol o bentonita.

Los ejemplos de materiales de relleno farmacéuticamente aceptables para composiciones orales comprenden lactosa, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (en particular, celulosa microcristalina), fosfato dihidrocálcico o anhidrocálcico, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la presente invención comprenden estearato de magnesio, talco, macrogol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato sódico, estearilfumarato sódico y dióxido de silicio coloidal.

- Los ejemplos de sustancias odorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales, tales como extractos de aceites, flores, frutos (por ejemplo, plátano, manzana, guinda, melocotón) y combinaciones de los mismos, y aromas similares. Su utilización depende de muchos factores, siendo el más importante la aceptabilidad organoléptica de la población que va a tomar las composiciones farmacéuticas.
- Los ejemplos de colorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden colorantes sintéticos y naturales, tales como dióxido de titanio, β -caroteno y extractos de cáscara de pomelo.
- Los ejemplos de revestimientos útiles farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales, utilizados habitualmente para facilitar la deglución, modificar las propiedades de liberación, mejorar la apariencia y/u ocultar al paladar el sabor de las composiciones comprenden hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato y metacrilato.
- Los ejemplos adecuados de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.
- Los ejemplos de sustancias amortiguadoras farmacéuticamente aceptables comprenden ácido cítrico, citrato sódico, bicarbonato sódico, fosfato de sodio dibásico, óxido de magnesio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.
- Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables comprenden laurilsulfato sódico y polisorbatos.
- Se pueden utilizar asimismo composiciones sólidas de un tipo similar como material de relleno en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este sentido comprenden lactosa, almidón, celulosa, azúcar lácteo o macrogoles de peso molecular elevado. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, la sustancia se puede combinar con diversos edulcorantes o saborizantes, colorantes o tintes, con emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse asimismo, por ejemplo, como, supositorios que, por ejemplo, contengan bases de supositorio convencionales para utilizar en medicina humana o veterinaria, o como pesarios, por ejemplo, que contengan bases de pesario convencionales.
- Los compuestos según la presente invención se pueden formular para la administración tópica, para utilizar en medicina humana y veterinaria, en forma de ungüentos, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (comprendiendo los polvos para pulverizadores o los polvos medicinales para uso externo), pesarios, tampones, pulverizadores, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, los oídos o la nariz) o extensiones.
- Para la aplicación tópica sobre la piel, la sustancia de la presente invención se puede formular como un ungüento apto que contenga el principio activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite de vaselina, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, un macrogol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Dichas composiciones pueden comprender asimismo otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros, aceites, vehículos líquidos, tensioactivos, sustancias amortiguadoras, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, hidratantes, emolientes, colorantes y odorantes.
- Los ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables aptos para dichas composiciones tópicas comprenden polímeros acrílicos; derivados de la celulosa, tales como carmelosa sódica, metilcelulosa o hipromelosa; polímeros naturales, tales como alginatos, tragacanto, pectina, xantano y quitosana.
- Los ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables que resultan útiles comprenden aceites de vaselina, aceites de silicona, ácidos grasos, alcoholes y glicoles.
- Los ejemplos de vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables comprenden agua, alcoholes o glicoles, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, hexilenglicol, la glicerina y macrogol, o mezclas de los mismos en las que el pseudopolimorfo se disuelve o se dispersa, opcionalmente con la adición de tensioactivos atóxicos aniónicos, catiónicos o no iónicos y sustancias amortiguadoras inorgánicas u orgánicas.
- Los ejemplos de conservantes farmacéuticamente aceptables comprenden benzoato sódico, ácido ascórbico, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y diversos antibacterianos y antifúngicos, tales como disolventes, por ejemplo, etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario y parabenos (tales como metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno).
- Los ejemplos de estabilizadores y antioxidantes farmacéuticamente aceptables comprenden ácido edético (EDTA), tiourea, tocoferol e hidroxianisol de butilo.

Los ejemplos de humectantes farmacéuticamente aceptables comprenden glicerina, sorbitol, urea y macrogol.

5 Los ejemplos de emolientes farmacéuticamente aceptables comprenden aceites de vaselina, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

Los compuestos se pueden administrar asimismo por vía dérmica o por vía transdérmica, por ejemplo, utilizando un parche cutáneo.

10 Para un uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en una solución salina isotónica con el pH ajustado o, preferentemente, como disoluciones en una solución salina isotónica con el pH ajustado estéril, opcionalmente junto con un conservante tal como el cloruro de benzalconio.

15 Tal como se ha indicado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación en aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador utilizando un propulsor apto, por ejemplo, diclorodifluometano, triclorofluometano, diclorotetrafluoretano, un hidrofluorocarbono tal como 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA 134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas apto. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad determinada. El envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del principio activo, por ejemplo, utilizando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

25 Las cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla pulverulenta del compuesto y una base de polvo apta tal como lactosa o almidón.

En el caso de la administración tópica por inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden administrar para su uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener entre un 0,01 % y un 99 % en peso por unidad de volumen del principio activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición general, contiene entre un 0,01 % y un 10 %, más preferentemente entre un 0,01 % y un 1 % del principio activo.

35 Los principios activos se pueden administrar asimismo en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

40 La composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria de la presente invención se puede administrar según un régimen de dosificación y administración definido en pruebas habituales a la luz de las indicaciones proporcionadas anteriormente para obtener una actividad óptima al mismo tiempo que se minimiza la toxicidad o los efectos secundarios para un paciente particular. Sin embargo, dicho ajuste fino de la pauta posológica es habitual a la luz de las directrices proporcionadas en la presente memoria.

45 La dosificación de los principios activos de la presente invención puede variar en función de una pluralidad de factores tales como los procesos subyacentes de la enfermedad, el estado del paciente, el peso, el sexo y la edad, y el modo de administración. Una cantidad efectiva para tratar un trastorno se puede determinar fácilmente mediante métodos empíricos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo estableciendo una matriz de dosificaciones y frecuencias de administración y comparando un grupo de unidades o experimentales o pacientes en cada punto de la matriz. La cantidad exacta que se administra a un paciente variará en función del estado y la gravedad de la enfermedad y del estado físico del paciente. Un experto en la materia puede determinar una mejora medible de cualquier síntoma o parámetro o el paciente la puede comunicar al médico. Se entenderá que cualquier atenuación o mejora clínica o estadísticamente significativa de cualquier síntoma o parámetro de los trastornos del tracto urinario se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Se entiende por atenuación o mejora clínicamente significativa que el paciente y/o el médico la pueden percibir.

55 Por ejemplo, un paciente puede presentar simultáneamente diversos síntomas de disuria, tales como, por ejemplo, tenesmo y frecuencia excesiva de micción o ambos, y estos se pueden reducir utilizando los métodos de la presente invención. En el caso de la incontinencia, cualquier reducción en la frecuencia o el volumen del tránsito involuntario de orina se considera un efecto beneficioso del presente método de tratamiento.

60 La cantidad de fármaco a administrar puede variar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg/día, preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg/día y más preferentemente entre 0,2 y 5 mg/kg/día. Se entenderá que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no tienen que contener necesariamente la cantidad total del fármaco que es efectiva en el tratamiento de la enfermedad, ya que las cantidades efectivas se pueden alcanzar mediante la administración de una pluralidad de dosis de dichas formulaciones farmacéuticas.

65

En una forma de realización preferida de la presente invención, los compuestos I se formulan en forma de cápsulas o comprimidos, comprendiendo preferentemente entre 10 y 200 mg de los compuestos de la presente invención, y se administran preferentemente a un paciente en una dosis total diaria comprendida entre 10 y 300 mg, preferentemente entre 20 y 150 mg y más preferentemente de aproximadamente 50 mg, para aliviar la incontinencia urinaria y otras disfunciones.

Una composición farmacéutica para administración parenteral contiene entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 100 % en peso de los principios activos de la presente invención, basándose en el 100 % del peso de la composición farmacéutica total.

En general, las formas farmacéuticas transdérmicas contienen entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 100 % en peso de los principios activos con respecto al 100 % del peso total de la forma farmacéutica.

La composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria se puede administrar en una única dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis fraccionadas. Además, se puede pretender la administración conjunta o la administración secuencial de otro compuesto para el tratamiento de la enfermedad. Para este propósito, los principios activos combinados se formulan en una presentación unitaria simple.

Para la politerapia en la que los compuestos se presentan en formas farmacéuticas separadas, los compuestos se pueden administrar al mismo tiempo, o se puede administrar cada uno a intervalos intercalados. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar por la mañana y el compuesto antimuscarínico se puede administrar por la tarde, o viceversa. Se pueden administrar asimismo compuestos adicionales a intervalos específicos. El orden de administración dependerá de diversos factores, entre ellos la edad, el peso, el sexo y el estado físico del paciente, la gravedad y la etiología de los trastornos a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, los antecedentes del tratamiento del paciente y la respuesta del paciente. La determinación del orden de administración se puede ajustar y dicho ajuste es habitual a la luz de las directrices proporcionadas en la presente memoria.

Síntesis de los compuestos de la invención

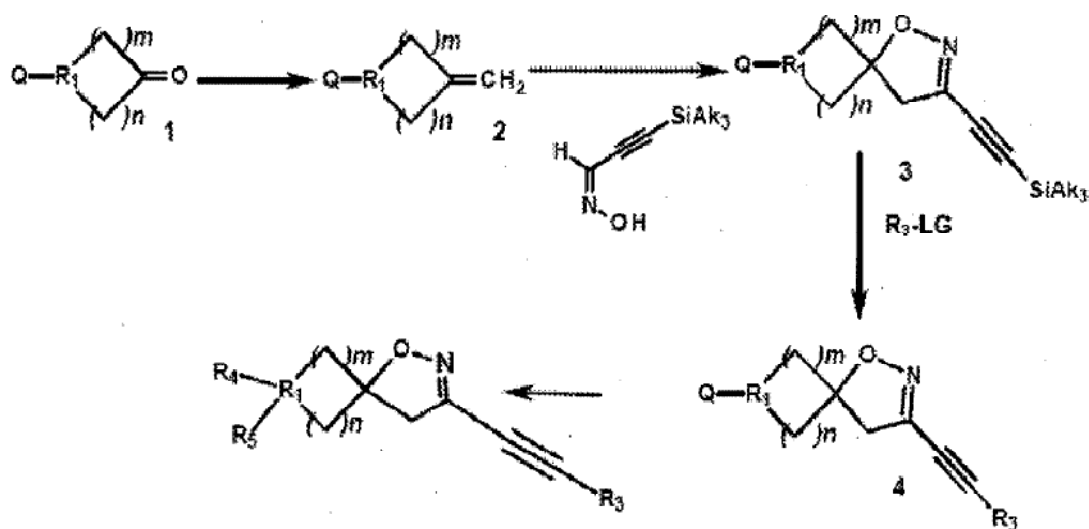
Los compuestos de fórmula I, y los enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante los métodos generales que se indicarán a continuación, constituyendo dichos métodos un aspecto adicional de la presente invención.

Los expertos en la materia podrán apreciar que puede ser conveniente utilizar derivados protegidos de los productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos I. La protección y desprotección de los grupos funcionales se pueden realizar mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Green and Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis* ("Grupos protectores en síntesis orgánica"). John Wiley and Sons, Nueva York, 1999). Los grupos hidroxilo o amino pueden estar protegidos con cualquier grupo protector de los grupos hidroxilo o un amino. Los grupos protectores de los grupos amino se pueden retirar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, los grupos acilo, tales como los grupos alcanilo, alcocarbonilo y aroilo, se podrán retirar mediante solvolisis, por ejemplo, mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Los grupos arilmetoxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo) se pueden escindir por hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como el paladio en carbón.

La síntesis de los compuestos de interés se completa retirando cualquier grupo protector que pueda estar presente en los penúltimos productos intermedios utilizando técnicas estándar, que resultan muy conocidas por los expertos en la materia. Los productos finales desprotegidos se purifican a continuación, según sea necesario, utilizando técnicas estándar tales como cromatografía en gel de sílice, HPLC en gel de sílice y similares, y/o mediante recristalización.

Los compuestos de la presente invención se preparan generalmente según el esquema siguiente:

Esquema 1



Q = Grupo protector – PG o R4R5
LG = I, Br, Cl, OM, OTf, OT

En el esquema 1, "Ak" representa un grupo alquilo inferior, y las variables restantes son tal como se definieron para la fórmula general I en el propio esquema.

Las cetonas cíclicas **1** se encuentran disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, a partir de piperidona ($R_1 = N$) con el grupo carbonilo que se puede haber protegido previamente o no (por ejemplo, como un cetel, por ejemplo, tal como el 1,3-dioxolano) mediante la simple sustitución nucleófila del haloarilos, haloalquilos o haloheteroarilos activados, que se puede realizar en un disolvente apto (tal como n-butanol, DMF, N-metilpirrolidona o N, N-dimetilacetamida) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del disolvente seleccionado en presencia de una base, tal como trietilamina o 4,4-dimetilaminopiridina. La reacción se puede realizar asimismo mediante irradiación de microondas en un aparato de microondas para reducir el tiempo de reacción. Un método general alternativo para la preparación de piperidonas a partir de haloarilos no activados o haloheteroarilos (o triflatos) se representa mediante la aminación de Buchwald-Hartwig utilizando un catalizador de paladio o mediante otras aminaciones catalizadas por metales. Se pueden utilizar procedimientos de aminación reductora muy conocidos en los que $R_4(R_5)_1$ es alquilo. Se hacen reaccionar las cetonas cíclicas **1** con iluros obtenidos, por ejemplo, mediante la adición de una base (por ejemplo, LiHMDS o terc-butoxido potásico en un disolvente aprótico tal como THF o éter dietílico) a, por ejemplo, bromuro de metiltrifenilfosfonio, para proporcionar derivados de exometileno **2**. A su vez, se ciclan los derivados del metileno **2** utilizando la metodología de cicloadición 1,3-dipolar a los derivados de alquínulo **3** (Hao-Wei Shih et. al., *Tetrahedron letters* 49 (2008) 1008-1011, WO 20006/122770). Para ello, se convierten *in situ* (o aislando el producto intermedio) las trialquilsililpropionaldehídos oximas en cloro o las bromooximas correspondientes (por ejemplo, utilizando N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida o hipoclorito o hipobromito sódico, o t-butilhipoclorito en un disolvente apto tal como diclorometano o DMF con o sin adición de agua), que se aíslan o transforman directamente en el interior del recipiente de reacción en los nitrilóxidos correspondientes, con una base débil tal como Na_2CO_3 , trietilamina o bromuro de etilmagnesio. Los nitrilóxidos reaccionan muy fácilmente con los compuestos **2** en un disolvente común tal como diclorometano o DMF, por lo general a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a 0 ° hasta la temperatura ambiente o calentando hasta el reflujo del disolvente seleccionado, obteniéndose los compuestos **3**.

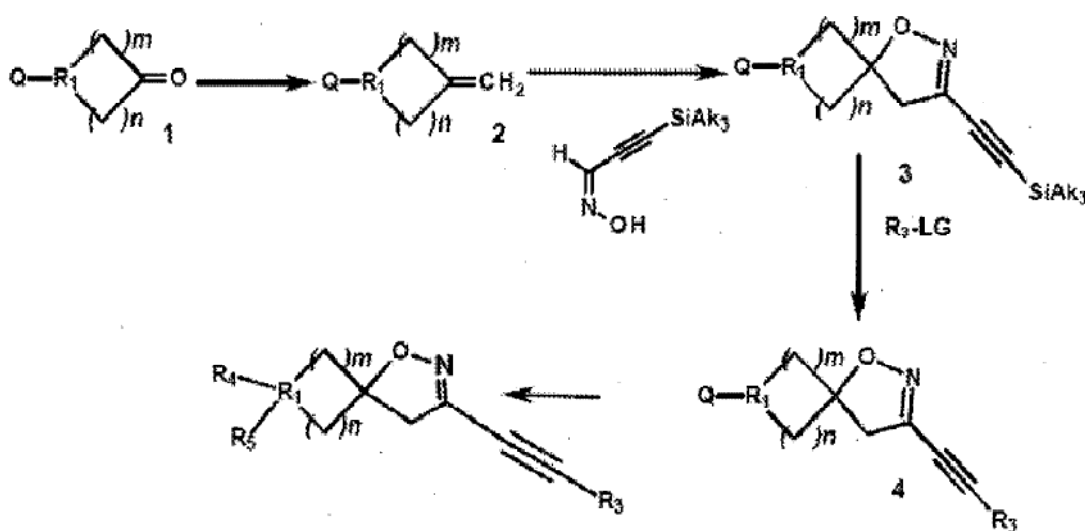
El grupo protector sililo de **3** se retira a continuación mediante el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta el reflujo o mediante hidrólisis con una base (K_2CO_3 o KOH en MeOH) u otro método apto seleccionado de entre los que se indican en Greene-Wuts (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* ("Grupos de protección en Síntesis Orgánica de Greene"), 3ª edición, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene 1999, Wiley Interscience páginas 654-659) y que resultan muy conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos acetilénicos obtenidos de este modo se transforman en compuestos **4** haciéndolos reaccionar con R_3-L siguiendo el procedimiento muy conocido de Sonogashira (*Science of Synthesis* ("La ciencia de la síntesis"), H. Heaney and S. Christie, octubre de 2003, vol. 3, página 402 y siguientes). Dicho procedimiento utiliza yoduro cuproso y un complejo de paladio seleccionado de entre $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(Ph_3P)_2Pd(OAc)_2$, $(Ph_3P)_4Pd$ que se puede obtener asimismo *in situ* por ejemplo, a partir de trifenilfosfina y $Pd(OAc)_2$ y todos los otros complejos de paladio citados en las publicaciones y utilizados en este tipo de reacciones, en presencia de una base tal como TEA, DEA, DIPEA, TMA, butilamina, piperidina. Los disolventes se seleccionan

entre THF, DME, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, tolueno y otros aptos para el propósito de la reacción; o se puede utilizar la misma base en exceso como disolvente de la reacción. Si realiza la reacción en DMF o DME, el aislamiento de los compuestos **4** se pueden evitar añadiendo de fluoruro de tetrabutilamonio o cloruro de tetrabutilamonio directamente al medio de reacción que contiene **3**, antes del acoplamiento (Sorensen, EE.UU., Pombo-Villar, E. Tetrahedron 2005, 61, 2697-2703). Los sustituyentes R_3 se introducen utilizando haluros de arilo o heteroarilo (se prefieren, en orden descendente, yoduro, bromuro, cloruro), triflatos de arilo o heteroarilo, halogenuros de alquilo o cloruros de acilo, cloruros de aroilo, cloruros de heteroarilo. Los triflatos se sintetizan mediante un método muy conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, a partir de fenoles o de hidroxiarilos (heteroarilos) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente clorado o utilizando N-feniltriflimida en tolueno o un disolvente clorado en presencia o no de una base (por ejemplo, TEA). Ambos procesos se pueden acelerar con la ayuda de microondas realizando la reacción en un horno de microondas. Otros grupos salientes aptos LG para R_3 -LG son nonaflatos, tosilatos y trifluoroboratos de potasio. Cuando R_3 es Ak, un procedimiento alternativo al acoplamiento de Sonogashira es la reacción de los compuestos **4** con una base de litio (por ejemplo, butil-litio o LHDMS) en un disolvente apto para producir, por ejemplo, el derivado alquinilo de litio, que se hace reaccionar a su vez con un electrófilo, tal como por ejemplo, yoduro de butilo o similares en el mismo disolvente o en un disolvente aprótico alternativo tal como tolueno a una temperatura que comprendida entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la de reflujo del disolvente seleccionado.

Si se obtienen los compuestos **4** en los que Q es un grupo protector, necesitan una desprotección adicional y N-arilación / alquilación u otros tipos de etapas de derivatización para obtener el compuesto **I**.

Se pueden obtener los compuestos **4** haciendo reaccionar directamente los compuestos **2** con propiolaldehído oximas derivatizados apropiadamente en los que el grupo R_3 sustituye al grupo trialquilsililo.

Esquema 2



Q = Grupo protector – PG o R1R4R6

LG = I, Br, Cl, OM, OTf, OT

En el esquema 2, "Ak" representa un grupo alquilo inferior, y las variables restantes son tal como se definieron para la fórmula general **I** en el propio esquema.

El esquema 2 representa un procedimiento alternativo para obtener los compuestos **I** en el que R_3 es Ak. Al hacer reaccionar dibromoformaldoxima tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de los compuestos **3**, se pueden sintetizar los compuestos **5**. Además, se puede alquilar el bromooxazolino **5** utilizando alquinos, una base apta tal como el carbonato sódico con la ayuda de la cocatálisis con Cu / CuI tal como se describe en detalle en la parte experimental. Si Q es un grupo protector de los compuestos resultantes **6**, necesitan una desprotección adicional y N-arilación / alquilación u otros tipos de etapas de derivatización para obtener los compuestos **I**.

Se pueden obtener los compuestos **6** haciendo reaccionar directamente los compuestos **2** con alquilpropionaldehído oximas aptas.

Se pueden sintetizar otros espiroheterociclos intermedios distintos de las espirooxazolininas siguiendo los métodos descritos en las publicaciones y citados en la parte experimental como referencias.

Las síntesis de otros compuestos que no se han descrito en esta descripción general se encuentran bien documentadas en la parte experimental de la presente invención.

Las bases libres de fórmula I, sus diastereómeros o enantiómeros se pueden convertir en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables en unas condiciones estándar muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico apto, tal como el metanol, se trata con, por ejemplo, un equivalente de ácido maleico o de ácido oxálico, uno o dos equivalentes de ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, y a continuación se concentran al vacío para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente. El residuo se puede purificar mediante recristalización a partir de un disolvente orgánico o de una mezcla apta de un disolventes orgánicos, tales como metanol / éter dietílico.

Los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I se pueden sintetizar mediante procedimientos de oxidación simple muy conocidos por los expertos en la materia.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran la síntesis de los compuestos de fórmula I tal como se han descrito anteriormente de un modo general. Dichos ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Los reactivos y materiales iniciales se encuentran disponibles fácilmente para un experto ordinario en la materia.

Ejemplo 1

3-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

3-Fenilprop-2-inal oxima (compuesto 1a)

Se agitó una mezcla de fenilpropargilaldehído (859 mg, 6,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (4,59 g, 66 mmol), EtOH (48 ml) y agua (12 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O, se extrajo con Et₂O - EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó hasta secarse al vacío proporcionando 0,96 g del compuesto del título (sin:anti 1:1) como un sólido de color marrón pastoso.

MS: [M+H]⁺ = 146,11

3-Feniletinil-8-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 1b)

A una disolución del compuesto 1a (0,35 g, 2,41 mmol) en 3 ml de DMF agitada a temperatura ambiente se añadió N-clorosuccinimida (0,386 g, 2,89 mmol) y la disolución se volvió de color naranja. Tras 2 h de agitación, la disolución se volvió de color amarillo y, después de 2 h de agitación adicional, se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-metilenpiperidina (143 mg, 0,73 mmol) en 0,5 ml de DMF, seguido de una disolución de TEA en 0,5 ml de DMF. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 7 : 3) obteniéndose 210 mg del producto del título. Rendimiento: 85,5 %

MS: [M+H]⁺ = 341,16

3-Feniletinil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 1c)

A una disolución del compuesto 1b (200 g, 0,59 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) agitada a 0 °C se añadió ácido trifluoacético (452 µl, 5,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24h, hasta que se observó la conversión completa del reactivo mediante LC-MS. Se añadió agua seguido por NaOH ac. 3 N para proporcionar un pH alcalino. La separación de la capa orgánica y la extracción de la capa acuosa con CH₂Cl₂, lavando con salmuera y secando sobre Na₂SO₄ las capas orgánicas combinadas proporcionó el compuesto del título, en forma de sólido de color beige, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: [M+H]⁺ = 241,29

3-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se agitó una disolución del compuesto 1c (50 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina (39,5 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (31,9 µl, 0,23 mmol) en N, N-dimetilacetamida (1,14 ml) a temperatura ambiente durante 24 h y se vertió en agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - Me₂CO de 95 : 5. Una purificación adicional con CH₂Cl₂ como eluyente proporcionó 47,7 mg del compuesto del título (67,7 %) en forma de sólido amarillo.

MS: $[M+H]^+ = 377,22$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,50-3,71 (m, 4H), 6,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 2H), 8,11 (d, 8 Hz, 1H).

5 **Ejemplo 2**

3-Feniletinil-8-(3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

2-(4-metilen-1-piperidil)-3-nitropiridina (compuesto 2a)

Se hizo gotear *n*-butil-litio en hexano (2,5 M, 4,93 ml, 12,3 mmol) durante 10 min en una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio al 98 % (4,65 g, 12,8 mmol) en 40 ml de THF agitada a -70 °C. Después de 0,5 h, se añadió una disolución de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina (2 g, 8,5 mmol) en 16 ml de THF y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras reposar durante la noche, se inactivó la mezcla con una disolución acuosa saturada de *NH*₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre *Na*₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - EtOAc gradiente de 1:0 - 9:1 produciendo 1,23 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS: $[M+H]^+ = 220,18$

3-Feniletinil-8-(3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título tal como se ha descrito para el compuesto 1b, pero utilizando el compuesto 2a en lugar de 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-metilenpiperidina. Después de la elaboración habitual, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 5 a 7 : 3 obteniéndose 25 mg del compuesto del título. Rendimiento:

MS: $[M+H]^+ = 363,54$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,51-3,70 (m, 4H), 6,76-6,83 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H).

Ejemplo 3

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[5]dec-2-eno

6-Metil-2-(4-metilen-1-piperidil)-3-nitropiridina (compuesto 3a)

Se sintetizó el producto del título siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 2a pero sustituyendo 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina con 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Rendimiento: 62 %.

MS: $[M+H]^+ = 233,12$

Cloruro de *N*-hidroxi-3-trimetilsililprop-2-inimidoilo (compuesto 3b)

Se añadió *N*-clorosuccinimida (1,99 g, 14,8 mmol) a una disolución de 68 g (11,9 mmol) de 3-trimetilsililprop-2-inal oxima [Carreira, Erick M. *et al.*, Organic Letters, Volumen 7, Número 10, 2005, páginas 2011-2014] en 11,9 ml de DMF agitada a temperatura ambiente. Después de 4 h de agitación, se vertió la disolución en agua y se extrajo con Et₂O. Tras el procedimiento de trabajo habitual, se utilizó el residuo (2,09 g) en la etapa siguiente.

3-(Trimetilsililetinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 3c)

Se dejó caer gota a gota una solución de TEA (0,554 ml, 3,85 mmol) en 9,4 ml de diclorometano en una solución del compuesto 3b (1,67 g, 2,57 mmol) y el compuesto 3a (600 mg, 2,57 mmol) en 42 ml de diclorometano agitada a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Después se diluyó con agua fría. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre *Na*₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de CH₂Cl₂ - éter de petróleo - EtOAc de 5 : 5 a 10 : 0) obteniéndose 641 mg del producto del título. Rendimiento: 67 %.

MS: $[M+H]^+ = 273,43$

3-[(6-Metil-2-piridil)-etil]-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

A una suspensión del compuesto 3c (58 mg, 0,16 mmol), trihidrato de acetato sódico (42,5 mg, 0,31 mmol) y 2-bromo-3-metilpiridina (26,8 mg, 0,16 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (40,8 mg, 0,156 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (15,8 mg, 0,014 mmol) en 2,05 ml de DMF lavado con nitrógeno, se calentó en un horno microondas (Biotage) a 120 °C durante 10 min. La dilución con EtOAc, lavando con H₂O y secando sobre *Na*₂SO₄, y a continuación la evaporación y la purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 6 : 4) proporcionó 17,4 mg (28,5 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

MS: $[M+H]^+ = 392,33$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,07 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 3,50-3,68 (m, 4H), 6,62 (d, J=8Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,10 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 4

3-(2-Tieniletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 2-bromotiofeno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 6 : 4). Rendimiento: 26,7 %

MS: [M+H]⁺ = 383,52

Ejemplo 5

3-(2-Piridiletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 2-yodopiridina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 4 : 6). Rendimiento: 49,6 %

MS: [M+H]⁺ = 378,46

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,09 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,51-3,67 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H), 8,66-8,69 (m, 1H).

Ejemplo 6

3-(2-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 2-fluoyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 7 : 3). Rendimiento: 42,6 %

MS: [M+H]⁺ = 395,27

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 7

3-(3-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-fluoyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Rendimiento: 42,4 %

MS: [M+H]⁺ = 395,41

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 8,11 (d, 8 Hz, 1H).

Ejemplo 8

3-(4-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 4-fluoyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Rendimiento: 37,7 %

MS: [M+H]⁺ = 395,27

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,10 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 9

3-(2-Furiletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5] dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 2-bromofurano en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4). Rendimiento: 12,6 %

MS: [M+H]⁺ = 367,33

Ejemplo 103-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)-etnil]-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 4-bromo-2-metiltiazol en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 5 : 5). Rendimiento: 17,6 %

MS: $[M+H]^+ = 398,35$

Ejemplo 113-(Prop-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno3-Etnil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 11a)

Se añadió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (269 mg, 0,963 mmol) a una disolución del compuesto 3c (360 mg, 0,96 mmol) en 9 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Después de dejarlo reposar durante la noche, inactivarlo con agua, extraerlo con EtOAc y evaporarlo hasta secarse, se purificó el producto bruto mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 7 : 3), obteniéndose el compuesto 11a (0,231 g, 80 %).

MS: $[M+H]^+ = 301,36$

3-(Prop-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

En una disolución del compuesto 11a (25 mg, 0,83 mmol) en THF (1,26 ml) mantenida en agitación a -78 °C, se dejó caer gota a gota butil-litio en hexano (2,5 M, 0,04 ml, 0,1 mmol). Después de 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (6,22 µl, 0,1 mmol). Se retiró el baño frío y se dejó que la disolución de color naranja alcanzase la temperatura ambiente. Tras reposar durante la noche, se inactivó la mezcla con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4), obteniéndose 6 mg del compuesto del título. Rendimiento: 22,9 %

MS: $[M+H]^+ = 315,32$

Ejemplo 123-(3-Clorofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-cloroyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3). Rendimiento: 55 %.

MS: $[M+H]^+ = 411,16$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,64 (d, J=8Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,11 (d, 8 Hz, 1H).

Ejemplo 133-(3-Metilfeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-yodotolueno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Sólido amarillo. Rendimiento: 59,6 %

MS: $[M+H]^+ = 391,42$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,91-2,11 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,51(s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,52-3,70 (m, 4H), 6,64 (d, J=8Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 8,12 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 143-(3-Metoxifeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-metoxiyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Sólido amarillo. Rendimiento: 41 %

MS: $[M+H]^+ = 407,27$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,09 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 15

3-(3-Cianofenil-etinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-yodobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 5 : 5). Rendimiento: 66,5 %

MS: [M+H]⁺ = 402,23

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,09 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,64 (d, J=8Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,81-7,83 (s, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 16

3-(3-tieniletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-bromotiofeno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) (gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7). Sólido amarillo. Rendimiento: 66,5 %

MS: [M+H]⁺ = 383,22

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,01 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,62 (d, J=8Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,62-7,63 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 17

3-(3-Piridiletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 3-yodopiridina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 66,7 %

MS: [M+H]⁺ = 378,27

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,09 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H), 8,63-8,65 (m, 1H), 8,78-7,80 (s, 1H).

Ejemplo 18

3-{3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-feniletinil}-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 5-(3-bromofenil)-3-metil-[1,2,4]-oxadiazol en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 33,8 %.

MS: [M+H]⁺ = 459,11

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,92-2,11 (m, 4H), 2,50-2,52 (m, 6H), 3,01 (s, 2H), 3,52-3,70 (m, 4H), 6,64 (d, J=8Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,29-8,31 (m, 1H).

Ejemplo 19

3-(3-Metilbut-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno

3-Bromo-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 19a)

Se agitó una suspensión de 6-metil-2-(4-metilen-1-piperidil)-3-nitropiridina (compuesto 3a, 350 mg, 1,5 mmol), carbonato sódico (1,26 g, 15 mmol) y dibromoformaldoxima (608 mg, 3 mmol) en 25 ml de EtOAc a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación, la mezcla de la reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 6 : 4) obteniéndose 377 mg del producto del título. Rendimiento: 70,8 %.

MS: [M+H]⁺ = 356,41

3-(3-Metilbut-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno

Se calentó una mezcla del compuesto 19a (50 mg, 0,141 mmol), 3-metil-1-butino (48 mg, 0,705 mmol), carbonato sódico (74,6 mg, 0,704 mmol) y Cu (44,8 mg, 0,705 mmol) en un recipiente hermético a 120 °C durante 32h, y se añadieron cada 8 h unas cantidades iguales adicionales de 3-metil-1-butino, carbonato sódico y Cu. A continuación, se enfrió la mezcla, se añadió CH₂Cl₂, se filtró en celita y se evaporó hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 75 : 25 y a continuación éter de petróleo isocrático - EtOAc de 9 : 1), obteniéndose 16 mg del producto del título. Rendimiento: 33,1 %.

MS: [M+H]⁺ = 343,20

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,26 (d, 6H, J=8Hz), 1,86-2,05 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 3,48-3,65 (m, 4H), 6,62 (d, J=8Hz, 1H), 8,10 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 203-(Hex-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el producto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 19, pero sustituyendo el 3-metil-1-butino con hex-1-ino. El residuo se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 85 : 15), obteniéndose 7,8 mg del producto del título. Rendimiento: 27,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 357,27

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 0,95-0,99 (m, 3H), 1,26-1,65 (m, 4H), 1,86-2,03 (m, 4H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 3,48-3,65 (m, 4H), 6,61 (d, J=8Hz, 1H), 8,10 (d, 8 Hz, 1H).

Ejemplo 213-(2-Cianofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 2-bromobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 4 : 6) obteniéndose el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 74,8 %.

MS: [M+H]⁺ = 402,08

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 3H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 223-(3-Clorofeniletinil)-8-(3-ciano-2-pirazinilo)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno3-Trimetilsililetinil-8-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuestos 22a)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 3c, pero utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-4-metilenpiperidina en lugar del compuesto 3a. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4) obteniéndose el producto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 43,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 337,13

3-(3-Clorofeniletinil)-8-t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 22b)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el 2-bromo-6-metilpiridina con 1-cloro-3-yodobenceno y el compuesto 3c por el compuesto 22a. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4) obteniéndose el producto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 76,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 375,14

3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 22c)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero utilizando el compuesto 1b en lugar del compuesto 22c. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 90,4 %.

MS: [M+H]⁺ = 275,12

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(3-ciano-2-pirazinilo)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 22b y el 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina con 2-cloro-3-cianopirazina. Aceite denso de color castaño. Rendimiento: 83,3 %.

MS: $[M+H]^+ = 378,14$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 3,65-3,78 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 233-(2-Metilfeniletil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 3 y sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con 2-bromotolueno. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 29,6 %.

MS: $[M+H]^+ = 391,09$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,46-2,50 (2s, 6H), 3,01 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d J=8Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 243-(2-Clorofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el producto del título siguiendo el procedimiento indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 1-cloro-2-yodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 7 : 3) obteniéndose el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 57,2 %.

MS: $[M+H]^+ = 410,97$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,90-2,11 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 6,63 (d J=8Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 253-(2-Piraciniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con 2-yodopirazina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 3 : 7) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 28,1 %.

MS: $[M+H]^+ = 379,22$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,93-2,11 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,51-3,71 (m, 4H), 6,64 (d J=8Hz, 1H), 8,12 (d, J=8Hz, 1H), 8,60 (dd, J=16Hz, 4Hz, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 263-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-eno3-Hidroxi-3-feniletinil-8-etoxicarbonil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano (compuesto 26a)

Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de feniletinilmagnesio 1 M en THF (0,724 ml, 0,724 mmol) a una disolución de 82 mg (0,362 mmol) de acetato de 3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo [Edwin SC Wu *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1995, 38 (9), pág. 1558-1570] en THF (4 ml), agitando a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno anhidro. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación a 60 °C durante 6 h, tras ello se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta secarse al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 75 : 25 a 4 : 6) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 87,2 %. **MS:** $[M+H]^+ = 330,33$

3-Feniletinil-8-etoxicarbonil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-eno (compuesto 26b)

Se añadió cloruro de tionilo (0,103 ml, 1,141 mmol) agitado en piridina (4 ml) a 0 °C a una disolución del compuesto 26a (93 mg, 0,282 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 2 h. A

continuación, se vertió en agua, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con cloroformo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato sódico y se evaporaron hasta secarse para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 92 : 8 a 75 : 25), obteniéndose 18 mg del producto del título.

5 **MS:** [M+H]⁺ = 312,34

3-Feniletinil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-eno (compuesto 26c)

10 Se agitó a reflujo durante 2 h Una mezcla del compuesto 26b (25 mg, 0,803 mmol), KOH (80 mg, 1,43 mmol), agua (2 ml) y MeOH (4 ml). A continuación se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta secarse al vacío. El residuo bruto (19,2 mg) se utilizó sin ningún tipo purificación en la reacción siguiente.

MS: [M+H]⁺ = 240,10

15 3-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 26c. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 98 : 2 a 9 : 1) obteniéndose 8 mg del compuesto del título. Rendimiento: 51 %

20 **MS:** [M+H]⁺ = 376,14

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,75-1,87 (m, 2 H), 1,87-1,98 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,49 (ddd, J=13,39, 10,70, 3,06 Hz, 2 H), 3,68 (dt, J=13,45, 4,16 Hz, 2 H), 4,76 (d, J=2,20 Hz, 2 H), 6,13 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (m, 3 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 8,08 (d, J=8,07 Hz, 1 H).

25

Ejemplo 27

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

30 1-(t-butoxicarbonil)-3-metilenpirrolidina (compuesto 27a)

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 2A, pero utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-3-pirrolidinona en lugar de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Después de la elaboración habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 5 a 7 : 3 obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite de color marrón. Rendimiento: 75,8 %.

35 **MS:** [M+H]⁺ = 184,53

3-Trimetilsililetinil-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuestos 27b)

40

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero utilizando el compuesto 27a en lugar del compuesto 3a. Después de la elaboración habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 5 a 75 : 3 obteniéndose el compuesto del título. Rendimiento: 82,9 %.

45 **MS:** [M+H]⁺ = 323,45

3-(3-Clorofeniletinil)-7(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 27c)

50 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 1-cloro-3-yodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4) obteniéndose el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 14 %.

MS: [M+H]⁺ = 361,13

55 3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 27d)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 27c por el compuesto 1b. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento:

60 **MS:** [M+H]⁺ = 261,11

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 1c. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada

(SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - acetona de 95 : 5 a 9 : 1) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo denso. Rendimiento: 68,5 %.

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,13-2,25 (m, 1 H), 2,46 (dd, J=12,84, 6,48 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 3,17-3,34 (m, 2 H), 3,42 (d, J=12,47 Hz, 1 H), 3,69 (t, J=9,78 Hz, 1 H), 3,82 (d, J=12,47 Hz, 1 H), 3,98 (td, J=10,94, 6,97 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 8,07 (d, J=8,31 Hz, 1 H).

Ejemplo 28

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

1-(t-butoxicarbonil)-3-metilenazetidina (compuesto 28a)

Se añadió terc-butilato potásico (0,459 g, 4,09 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,56 g, 4,37 mmol) en 30 ml de Et₂O agitada a 0 °C. Después de 0,5 h se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió en un baño de agua y hielo, se añadió y 1-(t-butoxicarbonil)-3-azetidina (500 mg, 2,92 mmol). Se retiró el baño frío. Tras reposar durante la noche, se inactivó la mezcla de la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl en agua, se extrajo con Et₂O, se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío el disolvente. El producto bruto residual se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - acetona de 10 : 0 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título (426 mg) como un aceite incoloro denso. Rendimiento: 86,2 %.

MS: [M+H]⁺ = 170,45

3-Trimetilsililetinil-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 28b)

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero utilizando el compuesto 28a en lugar del compuesto 3a. Después de la elaboración habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4 obteniéndose el compuesto del título. Rendimiento: 62 %.

MS: [M+H]⁺ = 309,16

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 28c)

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando 1-cloro-3-yodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 65 : 35) obteniéndose el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 24,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 347,09

3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 28d)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b con el compuesto 28c. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

MS: [M+H]⁺ = 247,13

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 28d. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; éter de petróleo - diclorometano 1 : 9) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo denso. Rendimiento: 68,5 %.

MS: [M+H]⁺ = 383,08 ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,51 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 4,38 (d, J=10,76 Hz, 2 H), 4,49 (d, J=11,00 Hz, 2 H), 6,65 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,33 (t, J=8,10 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=8,07 Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,31 Hz, 1 H).

Ejemplos 29 y 30

4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-eno y

4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-3-eno

4-Mmetileno-9-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano (compuestos 29a)

Se añadió trifluometilsulfonato de trimetilsililo (217 l, 1,2 mmol) y trimetil-(2-metilen-4-trimetilsililoxibutil)-silano (E. I. Marko *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, 1992, 57, 2211-2213) disueltos en 23 ml de CCl₄ a una disolución de 1-

Boc-piperidona (2,39 g, 12 mmol) y etoxitrimetilsilano (3,75 ml, 24 mmol) en 80 ml de CCl_4 agitándose a 0 °C. Tras agitar a una temperatura comprendida entre 0 y 5 °C durante 6 horas y reposar durante la noche a 0 °C, se lavó con agua la mezcla de la reacción, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente hasta secarse al vacío. El residuo de 6,5 g de aceite incoloro se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; eluyendo éter de petróleo - EtOAc gradiente de 99:1 - 85:15) produciendo 3,2 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 100 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,62$

4-oxo-9-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano (compuestos 29b)

Se añadió una disolución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (0,762 µl, 0,125 mmol) a una disolución del compuesto 29a (1,6 g, 5,99 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (32,9 ml y 11 ml respectivamente) sometida a agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió en partes metaperyodato sódico triturado (2,56 g, 12 mmol), obteniéndose una suspensión que tendía a volverse de un color gris claro a partir del color marrón. Después de 4 h se añadió H_2O , se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O , se secó en Na_2SO_4 , se evaporó el disolvente hasta secarse. El semisólido residual de color pardo rojizo se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc 7 : 3) hasta proporcionar 0,96 g del compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 59,5 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,33$

4-Hidroxi-4-feniletinil-9-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano (compuesto 29c)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 26a, sustituyendo el 3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo con el compuesto 29b. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo aceitoso mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 6 : 4) hasta proporcionar 0,96 g del compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 57,3 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,14$

4-Feniletinil-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-3-eno y

4-Feniletinil-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-eno (compuesto 29d)

Se prepararon los compuestos del título siguiendo el método descrito para el compuesto 26c, sustituyendo el compuesto 26b con el compuesto 29c. Tras el tratamiento habitual, se purificó el aceite residual mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 8 : 2) hasta proporcionar 0,49 g (33,6 %) de los compuestos del título en forma de aceite marrón, que se utilizó en la etapa siguiente sin separación.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254,17$

4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-eno y

4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-3-eno

Los compuestos del título se prepararon siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por los compuestos 29d. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - CH_2Cl_2 de 4 : 6 a 3 : 7) obteniéndose 5 mg del compuesto del ejemplo 29 y 1 mg del compuesto del ejemplo 30.

Ejemplo 29

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,29$

¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 1,73-1,90 (m, 4 H), 2,32-2,39 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,38-3,50 (m, 2 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 3,87 (t, J=5,38 Hz, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 6,57 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 3 H), 7,42-7,50 (m, 2 H), 8,08 (d, J=8,07 Hz, 1 H).

Ejemplo 30

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,16$ ¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 1,69-1,79 (m, 2 H), 1,95 (d, J=13,20 Hz, 2 H), 2,26 (d, J= 1,96 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,36-3,50 (m, 2 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 4,30 (d, J=2,69 Hz, 2 H), 6,20 (br, s., 1 H), 6,58 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,31-7,41 (m, 3 H), 7,45 (dd, J=6,60, 2,93 Hz, 2 H), 8,08 (d, J=8,31 Hz, 1H).

Ejemplo 31

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

8-Metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (compuesto 31a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 2a, pero utilizando de litio-bis-trimetilsililamida en lugar de butil-litio y realizando la reacción a 20 °C. Como material inicial, la 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona sustituyó la 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite líquido incoloro. Rendimiento: 99,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 155,13

3-Trimetilsililetinil-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno (compuesto 31b)

El compuesto del título se sintetizó utilizando el método descrito en la presente memoria para el compuesto 3c, pero utilizando el compuesto 31a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 98 : 2 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título.

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método indicado anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-cloro-3-yodobenceno. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 85 : 15) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris.

Rendimiento: 80,1 %.

Procedimiento alternativo:1-Cloro-3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-benceno (compuesto 31c)

Una mezcla de 1-cloro-3-yodobenceno (4 g, 16,8 mmol), propargilaldehído dietil acetal (2,66 ml, 18,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfamina)paladio (II) (295 mg, 0,42 mmol), yoduro cuproso (160 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de 4 h, se inactivó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 97 : 3) para proporcionar 4 g el compuesto del título en forma de aceite líquido amarillento. Rendimiento: 100 %.

MS: [M+H]⁺ = 239,32

3-(3-Clorofenil)-prop-2-inal (compuesto 31d)

Se añadieron 38,8 ml de agua y 7,7 ml de ácido trifluoacético a una disolución del compuesto 31c (4 g, 16,7 mmol) en CH₂Cl₂. Después de 4 horas en agitación, se añadieron 4 eq. adicionales de ácido trifluoacético. Después de 24 h, se completó la conversión, se separaron las 2 capas, se lavó con agua la capa orgánica, se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

MS: [M+H]⁺ = 165,35

3-(3-Clorofenil)-prop-2-inal oxima (compuesto 31e)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 1a utilizando el compuesto 31d en lugar de fenilpropargilaldehído. El residuo marrón claro se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna. Rendimiento: 96,4 %.

MS: [M+H]⁺ = 180,16

Cloruro de 3-(3-clorofenil)-N-hidroxi-prop-2-inimidoilo (compuesto 31f)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en la presente memoria para el compuesto 3b utilizando el compuesto 31e en lugar de 3-trimetilsililprop-2-inal. El residuo marrón claro se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna. Rendimiento: 96,4 %.

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 31a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - acetona de 95 : 5 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 64,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 332,14$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,63-1,74 (m, 2 H), 1,88 (dd, $J=13,94$, 2,45 Hz, 2 H), 1,96-2,10 (m, 4 H), 2,92 (s, 2 H), 3,92-4,05 (m, 4 H), 7,32 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 32**

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

Se diluyó una disolución del compuesto del ejemplo 31 (0,76 g, 2,3 mmol) en 5 ml de ácido trifluoacético con agua (0,21 ml) y se agitó a una temperatura comprendida entre 0 y 4 °C durante 4 h, se alcalinizó con NaOH 3 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 53,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 288,14$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,99-2,10 (m, 2 H), 2,28-2,44 (m, 4 H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 7,33 (t, $J=7,60$ Hz, 1 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 33**

3-(3-Clorofeniletinil)-8-metilen-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando la misma metodología descrita para el compuesto 31a, pero partiendo del compuesto del ejemplo 32 en lugar de la 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 67,3 %.

MS: $[M+H]^+ = 286,14$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,64-1,78 (m, 2 H), 1,93-2,06 (m, 2 H), 2,16-2,25 (m, 2 H), 2,50 (ddd, $J=13,75$, 9,60, 4,52 Hz, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,47-7,57 (m, 1 H).

30 **Ejemplo 34**

3-(3-Clorofeniletinil)-8-metoxiimino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se agitó una mezcla del compuesto del ejemplo 31 (80 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (30,2 g, 0,361 mmol), MeOH (12 ml) y trietilamina (58 μl , 0,42 mmol) a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EtOAc, lavó con salmuera, se secó en sulfato sódico y se evaporó hasta secarse al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 8 : 2) para proporcionar 56 mg del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

Rendimiento: 63,6 %

MS: $[M+H]^+ = 317,18$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,70-1,89 (m, 2 H), 2,04-2,20 (m, 2 H), 2,34 (dt, $J=14,37$, 4,68 Hz, 1 H), 2,48 (ddd, $J=14,92$, 11,25, 5,38 Hz, 1 H), 2,61 (ddd, $J=14,49$, 11,31, 5,01 Hz, 1 H), 2,88-2,94 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,51-7,54 (m, 1 H).

45 **Ejemplo 35**

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 35a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 27b. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 75 : 25 a 40 : 60) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 66,2 %.

MS: $[M+H]^+ = 342,51$

3-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 35b)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 35a por el compuesto 1b y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Rendimiento: 94,5 %.

MS: $[M+H]^+ = 242,33$

3-[(6-Metil-2-piridil)-etnil]-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 35b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía RP (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de MeCN - H₂O de 4 : 6 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 41,5 %.

MS: [M+H]⁺ = 378,62

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,17 (d, 1H), 2,43 (dd, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 3,21-3,35 (m, 2 H), 3,42 (d, 1H), 3,63 (t, 1 H), 3,79 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,05 (d, 1H).

Ejemplo 363-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno3-Feniletinil-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 36a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 27b y la 2-bromo-6-metilpiridina con yodobenceno. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 60 : 40) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 40,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 327,35

3-Feniletinil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 36b)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, sustituyendo el compuesto 36a por el compuesto 1b y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 91,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 227,33

3-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 36b. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 70 : 30) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 26,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 363,44

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,12-2,23 (m, 1 H), 2,39-2,53 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 3,18-3,32 (m, 2 H), 3,40 (d, 1H), 3,65 (dd, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 7,34-7,46 (m, 3 H), 7,54 (dd, 2 H), 8,05 (d, 1 H).

Ejemplo 373-(3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno3-(3-Fluofenil-etinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 37a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 27b por el compuesto 3c y la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-fluo-3-yodobenceno. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 60 : 40) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 46,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 345,40

3-(3-Fluofeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 37b)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b por el compuesto 37a y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 91,8 %.

MS: [M+H]⁺ = 245,36

3-(3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 37b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía RP (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de MeCN - disolución amortiguadora de carbonato de amonio de 4 : 6 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 74,9 %.

MS: $[M+H]^+ = 381,54$ **¹H-NMR:** ($CDCl_3$, δ): 2,13-2,25 (m, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 3,18-3,33 (m, 2 H), 3,41 (d, 1 H), 3,64-3,73 (m, 1 H), 3,81 (d, 1H), 3,98 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H) 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 8,07 (d, 1H).

5 **Ejemplo 38**

3-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

3-Feniletinil-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 38a)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 28b y la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-yodobenceno. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 65 : 35) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro.
15 Rendimiento: 28,7 %.
MS: $[M+H]^+ = 313,36$

3-Feniletinil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 38b)

20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b por el compuesto 38a y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 100 %.
MS: $[M+H]^+ = 213,25$

25 3-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 37b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 20,9 %.
30 **MS:** $[M+H]^+ = 349,36$
¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 2,50 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 4,38 (d, J=10,76 Hz, 2 H), 4,49 (d, J=11,00 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 3 H), 7,55 (d, J=6,60 Hz, 2 H), 8,17 (d, J=8,31 Hz, 1H).

35 **Ejemplo 39**

3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 39a)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 27b por el compuesto 3c y la 2-bromo-6-metilpiridina con 3-yodofenol. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 60 : 40) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro.
45 Rendimiento: 31,4 %.
MS: $[M+H]^+ = 343,51$

3-(3-Hidroxifeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 39b)

50 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b por el compuesto 39a y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 84,8 %.
MS: $[M+H]^+ = 243,28$

55 3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 39b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía RP (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de MeCN - disolución amortiguadora de carbonato de amonio de 4 : 6 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 42,6 %
60 **MS:** $[M+H]^+ = 379,40$
¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 2,18 (dd, 1 H), 2,45 (dd, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,17-3,33 (m, 2 H), 3,40 (d, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,98 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1 H), 7,12 (d, 1H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 8,06 (d, 1H).

65 **Ejemplo 40**

3-(3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno3-(3-Fluofeniletinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 40a)

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 28b y la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-fluo-3-yodobenceno. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 60 : 40) obteniéndose el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 15,5 %

10 **MS:** [M+H]⁺ = 331,35

3-(3-Fluofeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 40b)

- 15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b por el compuesto 40a y realizando la reacción en cloroformo. El residuo aceitoso bruto de color marrón se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 33,4 %.

MS: [M+H]⁺ = 231,24

3-(3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 40b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 5 : 5) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 36,9 %

25 **MS:** [M+H]⁺ = 367,35

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,54 (s, 3 H) 3,50 (s, 2 H) 4,40 - 4,57 (m, 5 H) 6,66 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,25 (d, J=9,54 Hz, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 8,19 (d, J=8,31 Hz, 1 H).

Ejemplos 41 a 43

- 30 3-(3-Clorofeniletinil)-8-(2-piridilmetileno)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno y

3-(3-Clorofeniletinil)-8-hidroxi-8-(2-piridilmetil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (isómeros 1 y 2)

- 35 Se añadió gota a gota litio-bis-trimetilsililamida (disolución 1 M en THF, 0,415 ml., 0,415 mmol) a una suspensión de cloruro de trifetil-(2-piridilmetil)-fosfonio (81,1 mg, 0,19 mmol) agitada a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno anhidro, en 2,5 ml. Después de 30 min, se añadió una solución del compuesto del ejemplo 32 (50 mg, 0,173 mmol) en 0,92 ml de THF anhidro y se agitó la mezcla de la reacción a -20 °C durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la reacción a 65 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó la disolución con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se secó en sulfato sódico y se evaporó hasta secarse. El
- 40 producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7) para proporcionar 24,5 mg del compuesto del ejemplo 41 (24,5 %) más 6,1 mg del compuesto del ejemplo 42 y 3,3 mg del compuesto del ejemplo 43.

Ejemplo 41

MS: [M+H]⁺ = 363,27

- ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,72-1,91 (m, 2 H), 1,98-2,08 (m, 1 H), 2,08-2,18 (m, 1 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,71 (t, J=9,78 Hz, 1 H), 2,81-3,06 (m, 4 H), 6,42 (br. s., 1 H), 7,14 (br. s., 1 H), 7,21 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,35-7,45 (m, 2 H), 7,53 (br. s., 1 H), 7,68 (br.s., 1 H), 8,61 (br. s., 1 H).
- 50

Ejemplo 42

MS: [M+H]⁺ = 381,18

- ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,56 (d, J=12,72 Hz, 2 H), 1,76-1,90 (m, 4 H), 1,95-2,11 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 7,16 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,31 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62-7,74 (m, 1 H), 8,52 (d, J=4,65 Hz, 1 H)

Ejemplo 43

- 60 **MS:** [M+H]⁺ = 381,18

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,37-1,49 (m, 2 H), 1,62-1,72 (m, 2 H), 1,82 (d, J=13,45 Hz, 2 H), 2,23 (td, J=12,35, 3,67 Hz, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 7,16 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,32 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,69 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=4,65 Hz, 1 H).

- 65 Ejemplo 44

3-Feniletinil-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se sintetizó utilizando el mismo método descrito para el compuesto 1b, pero utilizando el compuesto 31a en lugar de 1-(t-butoxicarbonil)-4-metilenpiperidina. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto del título mediante cromatografía RP automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de disolución amortiguadora de NH₄HCO₃ - MeCN 40-60 a 20-80). Rendimiento: 44,9 %

MS: [M+H]⁺ = 298,2

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,64-1,73 (m, 2 H), 1,82-1,90 (m, 2 H), 1,96-2,10 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,92-4,04 (m, 4 H), 7,33-7,43 (m, 3 H), 7,53 (d, J=7,8, 2H).

Ejemplo 453-Feniletinil-8-oxo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el mismo método descrito para el compuesto del ejemplo 32, pero partiendo del compuesto del ejemplo 44 en lugar del compuesto del ejemplo 31. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc 8 : 2) para proporcionar el producto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 80 %.

MS: [M+H]⁺ = 254,2

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,29-2,44 (m, 4 H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 7,35-7,47 (m, 3 H), 7,55 (d, J=6,36 Hz, 2 H).

Ejemplo 463-Feniletinil-8-hidroxiimino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se preparó el compuesto del título según el método descrito anteriormente para la preparación del compuesto 1a, pero utilizando el compuesto del ejemplo 45 en lugar de fenilpropargilaldehído. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc 6 : 4) para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 80 %.

MS: [M+H]⁺ = 269,2

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,71-1,89 (m, 2 H), 2,05-2,22 (m, 2 H), 2,31-2,41 (m, 1 H), 2,44-2,58 (m, 1 H), 2,58-2,69 (m, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 2,97-3,05 (m, 1 H), 7,34-7,46 (m, 3 H), 7,54 (d, J=7,09 Hz, 2 H).

Ejemplo 473-Feniletinil-8-(2-oxo-3-tetrahidrofuraniloxi-imino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 7,81 mg, 0,195 mmol) a una disolución del compuesto del ejemplo 46 (50 mg, 0,186 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se añadió 2-bromo-γ-butirolactona (17,2 μl, 0,186 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se evaporaron hasta secarse al vacío para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía RP automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de disolución amortiguadora de NH₄HCO₃ - MeCN de 40-60 a 30-70). Rendimiento: 32%

MS: [M+H]⁺ = 353,2

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,73-1,88 (m, 2 H), 2,05-2,22 (m, 2 H), 2,30-2,41 (m, 1 H), 2,41-2,70 (m, 4 H), 2,95-3,05 (m, 3 H), 4,27-4,37 (m, 1 H), 4,43-4,53 (m, 1 H), 4,80-4,94 (m, 1 H), 7,34-7,45 (m, 3 H), 7,50-7,60 (m, 2 H).

Ejemplo 483-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-8-ciano-8-(2-piridil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno4-Metilen-1-ciano-1-(2-piridil)-ciclohexano (compuesto 48a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 2a, pero sustituyendo la 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina con 4-oxo-1-ciano-1-(2-piridil)-ciclohexano. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 85 : 15) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 92,8 %

MS: [M+H]⁺ = 199,25

3-Trimetilsililetinil-8-ciano-8-(2-piridil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 48b)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1b, pero sustituyendo el compuesto 48a en lugar de la 1-(t-butoxicarbonil)-4-metilen-piperidina y sustituyendo el compuesto 1a con el

compuesto 3b. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 85 : 15) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 43,7 %

MS: [M+H]⁺ = 338,34

3-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-8-ciano-8-(2-piridil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 48b. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 65 : 35 a 4 : 6) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 43,4 %

MS: [M+H]⁺ = 357,17

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,06-2,25 (m, 6 H), 2,47-2,58 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,03 (s, 2 H), 7,20 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 7,40 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 7,72-7,81 (m, 1 H), 8,66 (d, J=4,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 49

3-[(5-Fluo-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y la 2-bromo-5-fluopiridina en lugar de la 2-bromo-6-metilpiridina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 65 : 35 a 4 : 6) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 30,2 %

MS: [M+H]⁺ = 317,13

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,58-1,78 (m, 2 H), 1,88 (dd, J=13,82, 2,32 Hz, 2 H), 1,95-2,09 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 3,92-4,04 (m, 4 H), 7,45 (td, J=8,19, 2,93 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=8,68, 4,52 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,93 Hz, 1 H).

Ejemplo 50

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 65 : 35 a 4 : 6) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 47,1 %.

MS: [M+H]⁺ = 313,08 ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,63-1,72 (m, 2 H), 1,80-1,91 (m, 2 H), 1,95-2,09 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 2,95 (s, 2 H), 3,92-4,04 (m, 4 H), 7,19 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=7,70 Hz, 1 H).

Ejemplo 51

3-[(6-Fluo-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y la 2-bromo-6-fluopiridina en lugar de la 2-bromo-6-metilpiridina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 65 : 35 a 4 : 6) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 51,1 %.

MS: [M+H]⁺ = 317,00

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,62-1,75 (m, 2 H), 1,88 (dd, J=13,69, 2,45 Hz, 2 H), 1,95-2,13 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,88-4,06 (m, 4 H), 6,99 (dd, J=8,31, 2,69 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=7,46, 2,08 Hz, 1 H), 7,82 (q, J=7,91 Hz, 1 H).

Ejemplo 52

3-[(6-Fluo-3-piridinil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y la 5-bromo-2-fluopiridina en lugar de la 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 5 : 5) para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 37,2 %.

MS: [M+H]⁺ = 317,00

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,64-1,77 (m, 2 H), 1,89 (dd, J=13,94, 2,45 Hz, 2 H), 1,96-2,12 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,87-4,08 (m, 4 H), 6,98 (dd, J=8,44, 3,06 Hz, 1 H), 7,83-8,00 (m, 1 H), 8,41 (d, J=1,96 Hz, 1 H).

Ejemplo 53

3-(3-Nitrofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y 3-bromonitrobenzoceno en lugar de la 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 5 : 5) para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: %.

MS: [M+H]⁺ = 343,08**¹H-NMR:** (CDCl₃, δ): 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,82-1,93 (m, 2 H), 1,96-2,11 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 3,93-4,05 (m, 4 H), 7,58 (t, J=8,07 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J=8,31, 1,22 Hz, 1H), 8,38 (s, 1 H).**Ejemplo 54**

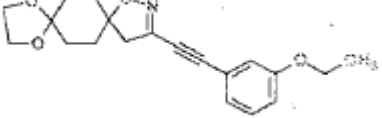
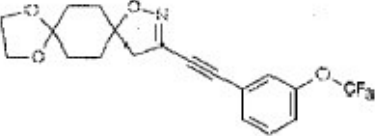
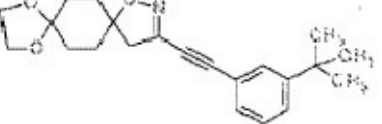
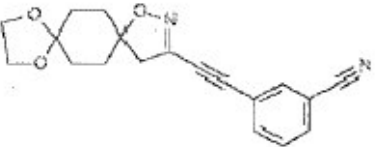
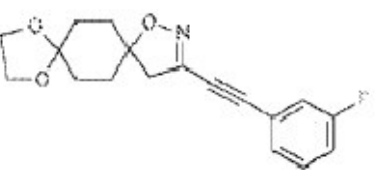
3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol en lugar de la 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 6 : 4 a 5 : 5) para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 60,6 %.

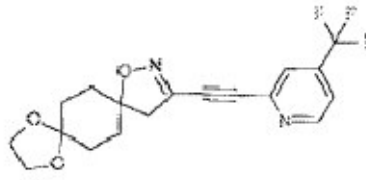
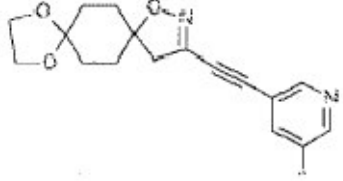
MS: [M+H]⁺ = 319,23**¹H-NMR:** (CDCl₃, δ): 1,63-1,77 (m, 2 H), 1,86 (dd, J=13,57, 2,32 Hz, 2 H), 1,92-2,11 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,92 (s, 2 H), 3,91-4,06 (m, 4 H), 7,48 (s, 1 H).**Ejemplos 55 a 69**

Seguendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando el compuesto 31b en lugar del compuesto 3c y usando el derivado halógeno apropiado, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 55 a 69. La purificación se realizó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage) La siguiente Tabla 1 describe la estructura y la caracterización analítica de los compuestos de los ejemplos 55 a 69.

Ejemplo	Estructura	Reactivo	MS: [M+H] ⁺	¹ H-NMR CDCl ₃ (δ),
55		3-yodometoxibenceno	328,15	1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,88 (d, J=13,20 Hz, 2H), 1,96-2,10 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 - 4,04 (m, 4 H), 6,93 - 6,99 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,13 (d, 7,58 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H)
56		3-cloro-5-fluobromobenceno	349,89	1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 3,94 - 4,04 (m, 4H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H)
57		3- etilyodobenceno	312,2	1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,96 - 2,11 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,93 (s, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 4 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H)

Ejemplo	Estructura	Reactivo	MS: [M+H] ⁺	¹ H-NMR CDCl ₃ (δ),
58		3-etocibromobenceno	342,14	1,44 (t, J=6,97 Hz, 3 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,95 - 2,10 (m, 4 H), 2,93 (s, 2 H), 3,93 - 4,02 (m, 4 H), 4,05 (q, J=7,09 Hz, 2 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,11 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=8,30 Hz, 1 H)
59		3-trifluometoxiyodobenceno	382,01	1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,96 - 2,11 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 4 H), 7,26 (d, J=8,07 Hz, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H)
60		3- <i>terc</i> -butilyodobenceno	354,1	1,34 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 4 H), 7,26 - 7,38 (m, 2 H), 7,44 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H)
61		3-yodobenzonitrilo	323,22	1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 1,96 - 2,11 (m, 4 H), 2,93 (s, 2 H), 3,92 - 4,05 (m, 4 H), 7,51 (t, J=7,95 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1H)
62		3-fluoyodobenceno	316,19	1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 4 H), 2,93 (s, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 4 H), 7,08 - 7,16 (m, 1 H), 7,22 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H)

Ejemplo	Estructura	Reactivo	MS: [M+H] ⁺	¹ H-NMR CDCl ₃ (δ),
63		1-bromo-3-etilbenceno	326,26	1,26 (t, J=7,58 Hz, 3H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 1,96 - 2,10 (m, 4H), 2,66 (q, J=7,58 Hz, 2H), 2,93 (s, 2 H), 3,94 - 4,04 (m, 4 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,34 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H)
64		1-bromo-3-isopropilbenceno	340,18	1,27 (d, J=6,85 Hz, 6H), 1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,88 (dd, J=13,94, 2,69 Hz, 2 H), 1,96 - 2,11 (m, 4 H), 2,91 (spt, J=6,80 Hz, 1H), 2,94 (s, 2 H), 3,94 - 4,04 (m, 4H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H)
65		2-bromo-4-cloropiridina	333:15	1,62 - 1,74(m, 2H), 1,80- 1,93(m,2H), 1,94- 2,10 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 3,91 - 4,05 (m, 4 H), 7,35 (d, J=5,13 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,54 (d, J=5,14 Hz 1H)
66		2-bromo-4-metilpiridina	313,14	1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 4H), 2,39 (s, 3 H), 2,95 (s, 2 H), 3,99 (dd, J=7,70, 4,03 Hz, 4H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,89 Hz, 1 H)
67		3-trifluorometoximetilbromobenzeno	366,13	1,64 - 1,75 (m, 2H), 1,82 - 1,93 (m, 2H), 1,96 - 2,11 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 3,94 - 4,05 (m, 4H), 7,52 (t, J=7,82 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,82 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1H)

Ejemplo	Estructura	Reactivo	MS: [M+H] ⁺	¹ H-NMR CDCl ₃ (δ),
68		2-bromo-4-trifluorometilpiridina	324,09	2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 2 H), 2,93 - 3,09 (m, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,42 (dt, J=6,85, 1,59 Hz, 2 H), 7,53 (t, J=1,59 Hz, 1 H)
69		3-yodo-4-cloropiridina	333,15	1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,89 (d, J=12,47 Hz, 2H), 1,96-2,12 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 3,93 - 4,05 (m, 4H), 7,82 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H)

Ejemplo 70**3-(2-Furoiletilnil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno****3-Etilnil-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno (compuesto 70a)**

Se preparó el producto del título mediante el mismo método ilustrado para el compuesto 11a, pero partiendo del compuesto 31b en lugar del compuesto 3c. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: [M+H]⁺ = 222,37

3-(2-Furoiletilnil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

Una mezcla del compuesto 70a (60 mg, 0,27 mmol), cloruro de 2-furoilo (40,2 µl, 0,41 mmol), trietilamina (75,5 µl, 0,54 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfatina)-paladio (II) (11,4 mg, 0,016 mmol) y CuI (11,4 mg, 0,16 mmol) en 4 ml de THF anhidro se agitó en nitrógeno durante 3 h. A continuación, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el disolvente orgánico con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta secarse al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 5 : 5) para obtener 85,5 mg (23,4 %) del compuesto del título.

MS: [M+H]⁺ = 316,64

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,67-1,75 (m, 2 H), 1,82-1,93 (m, 2 H), 1,93-2,11 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 3,92-4,05 (m, 4 H), 6,64 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=3,42 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo 71**3-Feniletilnil-8-(1-carboxi-3-hidroxi-propoxiimino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno**

Se añadió hidróxido de sodio 1 M (40 µl, 0,4 mmol) a una disolución del compuesto del ejemplo 47 (14 mg, 0,4 mmol) en 1,75 ml de dioxano y se agitó la mezcla de la reacción a 40 °C durante 2 h. Tras evaporarlo hasta secarse, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de carbonato de amonio acuoso 20 mM - MeCN de 1 : 0 a 6 : 4) para proporcionar 10 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

MS: [M+H]⁺ = 371,06

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): 1,69-1,97 (m, 6 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,28-2,39 (m, 1 H), 2,45-2,58 (m, 1 H), 2,58-2,72 (m, 1 H), 3,11 (d, J=5,14 Hz, 2 H), 3,43-3,57 (m, 2 H), 4,38 (t, J=5,26 Hz, 1 H), 7,41-7,54 (m, 3 H), 7,54-7,61 (m, 2 H).

Ejemplo 72**3-(3-Clorofeniletilnil)-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 1b, pero utilizando el compuesto 31e en lugar del compuesto 1a y 4-metilentetrahidropirano (Tetrahedron, 46 (7), 2411-2424, 1990) en lugar de 1-(t-butoxicarbonil)-4-metilenpiperidina. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 10 : 1 a 8 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillento. Rendimiento: 23,7 %.

MS: $[M+H]^+ = 276,7$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 1,79-1,89 (m, 2 H), 1,89-1,99 (m, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 2 H), 3,92 (ddd, 2 H), 7,29-7,36 (m, 1 H), 7,41 (t, 2H), 7,52 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 73**

3-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

3-(3-Trimetislibut-1-inil)-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 73a)

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero utilizando el 4-metilentetrahidropirano en lugar del compuesto 3a. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 75 : 25) para producir el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 30,2 %.

MS: $[M+H]^+ = 238,21$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 0,24-0,27 (m, 9 H), 1,79 (ddd, J=13,45, 9,05, 4,16 Hz, 2 H), 1,90 (dt, J=13,40, 4,40 Hz, 2 H), 2,86 (s, 2 H), 3,71 (dt, J=11,74, 4,65 Hz, 2 H), 3,89 (ddd, J=11,80, 8,86, 3,30 Hz, 2 H).

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 73a. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 4 : 6) para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 41,7 %.

MS: $[M+H]^+ = 257,19$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 1,78-1,89 (m, 2 H), 1,89-2,00 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,97 (s, 2 H), 3,68-3,80 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 7,20 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=7,70 Hz, 1 H).

Ejemplo 74

3-[(4-Cloro-2-piridil)-etinil]-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 73a y utilizando 2-bromo-4-cloropiridina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 35 : 65) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 67 %.

MS: $[M+H]^+ = 277,12$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 1,82-1,90 (m, 2 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 3,75 (dt, J=11,68, 4,68 Hz, 2 H), 3,91 (ddd, J=11,86, 8,93, 3,18 Hz, 2 H), 7,35 (dd, J=5,38, 1,96 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,38 Hz, 1 H).

Ejemplo 75

8,8-Dióxido de 3-(3-clorofeniletinil)-1-oxa-8-tia-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

4-Metilen-1,1-dioxotiano (compuestos 75a)

Se sintetizó el producto del título siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 2a pero utilizando 1,1,4-trioxotiano en lugar de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 85 : 15 a 6 : 4) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 79 %

MS: $[M+H]^+ = 147,21$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 2,58 (t, J=6,30 Hz, 4 H), 3,11 (t, J=6,30, 4 H), 4,92 (s, 2 H).

8,8-Dióxido de 3-trimetilsililetinil-1-oxa-8-tia-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 75b)

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero sustituyendo el compuesto 3a por el compuesto 75a. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 7 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 40,1 %.

MS: $[M+H]^+ = 286,25$

¹H-NMR: (*CDCI*₃, δ): 0,26 (s, 9 H), 2,25-2,37 (m, 2 H), 2,43 (td, J=14,00, 2,90 Hz, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 3,47 (td, J=13,57, 3,91 Hz, 2 H).

8,8-Dióxido de 3-(3-clorofeniletinil)-1-oxa-8-tia-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título según el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 75b y utilizando 1-cloro-3-yodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 85 : 15 a 65 : 35) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 54 %.

MS: $[M+H]^+ = 323,87$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 2,32-2,42 (m, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 2 H), 2,93-3,09 (m, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 3,44-3,57 (m, 2 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,42 (dt, *J*=6,85, 1,59 Hz, 2 H), 7,53 (t, *J*=1,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 76

3-(3-Clorofeniletinil)-1,7-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y 3-metilenotetrahidropirano (Kirmse, W.; Rode, K. *Chemische Berichte*, 120, 1987, 847-848) en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 8 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento: 4 %

MS: $[M+H]^+ = 276,25$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,62-1,74 (m, 1 H), 1,86-2,09 (m, 3 H), 2,90 (d, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,52-3,67 (m, 3 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,37-7,44 (m, 2 H), 7,52 (t, 1 H).

Ejemplo 77

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro [4.2.4.2] tetradec-2-eno - Isómero A

8-Metilen-1-oxaespiro [4.5] decano (compuesto 77a)

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 2a, pero utilizando 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ona 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 100 : 5 a 75 : 25) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 29 %.

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,50-1,60 (m, 2 H); 1,67-1,75 (m, 4 H); 1,88-2,00 (m, 2 H); 2,08-2,18 (m, 2 H); 2,31-2,43 (m, 2 H); 3,86 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H); 4,65 (s, 2 H).

3-Trimetisililetinil-1, 9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

(compuesto 77b - isómeros A y B)

Se sintetizaron los compuestos del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero sustituyendo el compuesto 3a por el compuesto 77a. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 75 : 25) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillento. Rendimiento: un 17,6 % del primer isómero eluido A y un 11,6 % del isómero B.

MS: $[M+H]^+ = 292,48$

¹H-NMR: isómero A, (*CDCl*₃, δ): ppm 0,25 (s, 9 H); 1,58-1,70 (m, 4 H); 1,70-1,77 (m, 2 H); 1,79-1,91 (m, 4 H); 1,90-2,00 (m, 2 H); 2,80 (s, 2 H); 3,78 - 3,93 (m, 2 H).

¹H-NMR: isómero B, (*CDCl*₃, δ): ppm 0,25 (s, 9 H); 1,46 (ddd, *J*=13,6, 9,8, 4,0 Hz, 2 H); 1,58-1,67 (m, 2 H); 1,67-1,75 (m, 2 H); 1,82-2,00 (m, 4 H); 2,07 (ddd, *J*=13,7, 10,0, 4,2 Hz, 2 H); 2,83 (s, 2 H); 3,77-3,93 (m, 2 H).

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno - Isómero A

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 77b - isómero A y sustituyendo 1-cloro-3-yodobenceno por 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color marfil. Rendimiento: 69 %.

MS: $[M+H]^+ = 330,03$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,49 (ddd, *J*=13,51, 9,72, 3,91 Hz, 2 H); 1,62-1,70 (m, 2 H); 1,70-1,77 (m, 2 H); 1,87-2,00 (m, 4 H); 2,12 (ddd, *J*=13,33, 9,66, 4,16 Hz, 2 H); 2,92 (s, 2 H); 3,86 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H); 7,29-7,34 (m, 1 H); 7,36-7,43 (m, 2 H); 7,51 (s, 1 H).

Ejemplo 78

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno - Isómero B

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 77b - isómero B y sustituyendo 1-cloro-3-yodobenceno por 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 33,5 %.

MS: $[M+H]^+ = 330,18$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,61-1,68 (m, 2 H); 1,71-1,78 (m, 2 H); 1,80-2,01 (m, 8 H); 2,89 (s, 2 H); 3,85 (t, J=6,75 Hz, 2 H); 7,27-7,33 (m, 1 H); 7,35-7,43 (m, 2 H); 7,52 (t, J=1,66 Hz, 1 H).

Ejemplo 79

3-(3-Metilfeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 77b - isómero B por el compuesto 3c y sustituyendo 3-yodotolueno por 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color marfil. Rendimiento: 67,6 %.

MS: $[M+H]^+ = 310,24$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,49 (ddd, J=113,39, 9,84, 3,91 Hz, 2 H); 1,67 (dd, J=12,47, 4,65 Hz, 2 H); 1,70-1,77 (m, 2 H); 1,85-2,00 (m, 4 H); 2,12 (ddd, J=13,14, 9,60, 3,91 Hz, 2 H); 2,37 (s, 3 H); 2,92 (s, 2 H); 3,86 (t, J=6,72 Hz, 2 H); 7,17-7,30 (m, 2 H); 7,34 (d, J=11,98 Hz, 2 H).

Ejemplo 80

3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

3-Etinil-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 80a)

Se agitó una disolución del compuesto 28b (557 mg, 1,81 mmol) e hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (759 mg, 2,72 mmol) en 10 ml de THF a temperatura ambiente durante 4 h. Después del tratamiento habitual con EtOAc - agua, se utilizó el residuo bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: $[M+H]^+ = 238,4$

3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuestos 80b)

Se sintetizó el compuesto del título según el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 80a por el compuesto 3c y sustituyendo 3-yodofenol por 2-bromo-6-metilpiridina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 65 : 35) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido cristalino amarillento. Rendimiento: 28,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 329,4$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 1,48 (s, 9 H), 3,40 (s, 2 H), 4,07 (d, J=10,3 Hz, 2 H), 4,31 (d, J=10,0 Hz, 2 H), 4,99 (s, 1 H), 6,91 (ddd, 1 H), 6,98 - 7,02 (m, 1 H), 7,12 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1 H).

3-(3-Hidroxifeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 80c)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b con el compuesto 80b. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 90,4 %.

MS: $[M+H]^+ = 229,3$

3-(3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 80c. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto del título mediante cromatografía RP automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de disolución amortiguadora de NH_4HCO_3 - MeCN 20-80 a 40-60). Rendimiento: 26 %.

MS: $[M+H]^+ = 365,05$

¹H-NMR: (*CDCl*₃, δ): 2,51 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 4,38 (d, 2 H), 4,49 (d, 2 H), 4,83 (br. s., 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,23-7,32 (m, 5 H), 8,18 (d, 1 H).

Ejemplo 81

3-(3-Cianofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

3-(3-Cianofeniletinil)-7-(t-butoxicarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 81a)

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 80a por el compuesto 3c y el 3-yodobenzonitrilo por 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 6 : 4) para obtener el compuesto del título en forma de sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 84,5 %.

MS: $[M+H]^+ = 338,4$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 1,47 (s, 9 H), 3,39 (s, 2 H), 4,06 (dd, J=9,8, 1,2 Hz, 2 H), 4,32 (dd, J=9,8, 1,2 Hz, 2 H), 7,48-7,55 (m, 1 H), 7,69 (ddd, J=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,74 (ddd, J=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H).

3-(3-Cianofeniletinil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno (compuesto 81b)

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el método descrito para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b con el compuesto 81a. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente. Rendimiento: 90,4 %.

MS: $[M+H]^+ = 238,3$

3-(3-Cianofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 1c por el compuesto 81b. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto del título mediante cromatografía RP automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de disolución amortiguadora de NH_4HCO_3 - MeCN 20-80 a 40-60). Rendimiento: 72,5 %. Sólido amarillento.

MS: $[M+H]^+ = 374,11$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 2,52 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 4,38 - 4,44 (m, 1 H), 4,49-4,54 (m, 1 H), 6,66 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=7,90 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=7,80, 1,50 Hz, 1 H), 7,76 (ddd, J=7,80, 1,30 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=1,30 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=8,31 Hz, 1 H).

Ejemplo 823'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-hidróxido-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol]

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y 3-metilenindan-1-ol (Angew Chem., Int. Ed., 48(33), 2009, 6148-6151) a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 74%. El compuesto del título se caracterizó como una mezcla diastereoisomérica 83:17 mediante el espectro de ¹H-RMN.

MS: $[M+H]^+ = 324,01$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 2,25 (dd, J=13,94, 4,89 Hz, 1 H), 2,57 (dd, J=14,30, 3,79 Hz, 0,21 H), 2,74 (dd, J=114,31, 6,48 Hz, 0,21 H), 3,02 (dd, J=113,94, 6,60 Hz, 1 H), 3,39 (dd, 0,42) 3,50 (dd, 2 H) 5,12-5,25 (m, 0,21 H), 5,50 (t, J=5,62 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 6 H), 7,56 (s, 1 H).

Ejemplo 833'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-oxo-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol]

Una disolución de cloruro de oxalilo (64,6 μ l, 0,74 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro se enfrió a -60 °C; se dejó caer gota a gota DMSO (105 μ l, 1,48 mmol) a fin de mantener la reacción a la misma temperatura. Después de 15 min, se añadió el compuesto del ejemplo 82 (174 mg, 0,49 mmol) disuelto en 1 ml de CH_2Cl_2 anhidro y después de 30 minutos se añadió gota a gota TEA (0,413 ml, 2,96 ml). Se desconectó la refrigeración y se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de la reacción durante 3 horas. A continuación se inactivó con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó en Na_2SO_4 . Se purificó el residuo de la evaporación mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 50 %

MS: $[M+H]^+ = 322,2$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 3,01 (d, J=18,83 Hz, 1 H), 3,30 (d, J=18,83 Hz, 1 H), 13,48 (d, J=17,36 Hz, 1 H), 3,63 (d, J=17,36 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,55-7,57 (m, 1 H), 7,60 (td, J=7,40, 1,10 Hz, 1 H), 7,69-7,73 (m, 1 H), 7,75-7,83 (m, 2 H).

Ejemplo 843'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-metoxiimino-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol]

Se añadió metoxilamina (0,04 g, 0,48 mmol) a una disolución del compuesto del ejemplo 83 (0,14 mg, 0,44 mmol) en 1,5 ml de piridina. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se comprobó la reacción mediante TLC y se consideró su finalización. Se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Tras secar con N_2SO_4 y evaporar hasta secarse, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SPO1[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 75,4 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,44$

¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 3,19 (d, 1 H), 3,34-3,41 (m, 1 H), 3,43 (d, 1 H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,39-7,51 (m, 5H), 7,56 (t, 1H), 7,71-7,77 (m, 1 H)

Ejemplos 85 - 86

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno (isómero 1) y

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno (isómero 2)

7-Metilen-1-oxaespiro[3.5]nonano (compuesto 85a)

Se añadió N-(p-toluenesulfonil)-dimetilsulfoximina (1,49 g, 6,01 mmol) y DMSO anhidro (5 ml) a una dispersión en aceite de NaH al 60% (0,22 g, 5,46 mmol) y se mantuvo en agitación en una atmósfera de gas inerte anhidro en un matraz de 3 bocas flameado. La mezcla se volvió verdosa y a continuación viró a amarillo. Tras agitar a 35 °C durante 10 h, se añadió una disolución de 4-metileneciclohexanona (0,2 g, 1,82 mmol) en 5 ml de DMSO y se agitó la mezcla de la reacción a 50 °C durante 20 h. A continuación, se diluyó la mezcla de la reacción con una disolución saturada de NaCl y se extrajo con Et_2O (3 veces). Tras secar con N_2SO_4 y evaporar hasta secarse, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; éter de petróleo isocrático - EtOAc de 9 : 1) para proporcionar 0,252 g el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 27,8 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 138,21$

¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 1,80 - 1,99 (m, 4 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,27 - 2,37 (m, 2 H) 2,41 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 4,55 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H).

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno (isómero 1) y

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno (isómero 2)

Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 85a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 6 : 4) para obtener un primer grupo de fracciones proporcionando el diastereoisómero menos polar (ejemplo 86; 43,9 %) seguido por un tercer grupo de fracciones que contenía el diastereoisómero más polar (ejemplo 85; 25,4 %).

Ejemplo 85

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315,80$

¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 1,63 (ddd, J=13,4, 9,4, 4,2 Hz, 2 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 2,16 (ddd, J=13,2, 9,3, 4,2 Hz, 2 H) 2,42 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 4,55 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J=7,9 Hz, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,51 (t, J=1,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 86

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315,80$

¹H-NMR: (CDCl_3 , δ): 1,79 - 1,88 (m, 4 H) 1,97 - 2,06 (m, 4 H) 2,43 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 4,54 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 - 7,53 (m, 1 H)

Ejemplo 87

3-(3-Clorofeniletinil)-1,9,13-trioxa-2-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-2-eno

Una disolución del compuesto del ejemplo 32 (0,41 g, 1,42 mmol), 1,3-propanodiol (0,15 g, 1,95 mmol) y ácido p-toluensulfónico, H_2O (7,5 mg, 0,04 mmol) en 30 ml de benceno se agitó a reflujo durante 10,5 h, eliminando el agua con un aparato Dean-Stark. Se diluyó con agua, se lavó con NaHCO_3 ac. al 5% y se secó la capa orgánica en Na_2SO_4 obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite amarillo denso. Se continuó purificando el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SPO1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3) obteniéndose un sólido blanco.

Rendimiento: 75,3 %.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,27$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,77 (d, J=5,4 Hz, 4 H); 2,00 (d, J=7,6 Hz, 6 H); 2,91 (s, 2 H); 3,92 (s, 2 H); 3,96 (s, 2 H); 7,31 (s, 1 H); 7,36 - 7,44 (m, 2 H); 7,52 (s, 1 H).

Ejemplo 88

3'-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol]

3'-Trimetilsililetinil-2,3-dihidro-3-hidroxi-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol](compuesto 88a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando 3-metilenindan-1-ol (Angew Chem., Int. Ed., 48(33), 2009, 6148-6151) a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 79,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 286,38 3'-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol]

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 88a por el compuesto 3c y sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina por 3-yodofenol. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 4 : 6) para obtener el compuesto del título en forma de aceite marrón. Rendimiento: 67,6 %.

MS: [M+H]⁺ = 305,31 1

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,64 (s, 3H), 3,02 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 5,41-5,45(m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 89

3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

8-Metilenespiro[4.5]decano (compuesto 89a)

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 31a. Como material inicial la espiro[4.5]decan-8-ona sustituyó la 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SPO1[®]TM - Biotage; CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 98,5 %.

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,37 - 1,49 (m, 8 H); 1,63 (dt, J=7,2, 3,6 Hz, 4 H); 2,16 (t, J=6,4 Hz, 4 H); 4,61 (s, 2 H).

3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 89a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (ISOLERA[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 97 : 3 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco amarillento. Rendimiento: 58,5 %.

MS: [M+H]⁺ = 328,29

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,31 - 1,41 (m, 2 H); 1,46 (dt, J=19,7, 6,9 Hz, 4 H); 1,59 - 1,76 (m, 8 H); 1,84 - 1,94 (m, 2 H); 2,89 (s, 2 H); 7,26 - 7,34 (m, 1 H); 7,35 - 7,45 (m, 2 H); 7,51 (s, 1 H).

Ejemplo 90

3-(3-Clorofeniletinil)-8,8-difluo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

1,1-Difluo-4-metilenciclohexano (compuesto 90a)

Se suspendió una mezcla de bromuro de metiltrifenil fosfonio / amida sódica (iluro instantáneo MTP, 0,49 g, 1,24 mmol) en Et₂O anhidro (3 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió la mezcla de la reacción 0 °C y se dejó caer gota a gota en la misma una disolución de 4,4-difluociclohexanona (0,145 g, 1,08 mmol) en 3 ml de Et₂O. Se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de la reacción y se utilizó el filtrado en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

3-(3-Clorofeniletinil)-8,8-difluo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3a y el compuesto 90a en lugar del compuesto 3b. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (ISOLERA[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 99 : 1 a 95 : 5) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillento. Rendimiento: 41,9 %.

MS: $[M+H]^+ = 310,35$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 1,97 - 2,14 (m, 4 H), 2,14 - 2,34 (m, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 7,33 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 91**

3-(3-Metilfeniletinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

1-(3,3-Dietoxiprop-1-in-1-il)-3-metilbenceno (compuesto 91a)

10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto 31c, pero utilizando 3-yodotolueno en lugar de 3-cloroyodobenceno. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (ISOLERA[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 100 : 3 a 100 : 7) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillento.

15 Rendimiento: 94 %.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,30 (t, $J=6,8$ Hz, 6 H); 2,34 (s, 3 H); 3,69 (quin, $J=7,8$ Hz, 2 H); 3,85 (quin, $J=7,7$ Hz, 2 H); 5,51 (s, 1 H); 7,16 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,22 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,27 - 7,36 (m, 2 H).

3-(3-Metilfenil)-prop-2-inal (compuesto 91b)

20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto 31d, pero partiendo del compuesto 91a en lugar del compuesto 31c. Se utilizó el compuesto bruto del título en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

MS: $[M+H]^+ = 145,12$

25 **$^1\text{H-NMR}$:** (CDCl_3 , δ): 2,39 (s, 3 H); 7,30 - 7,35 (m, 2 H); 7,40 - 7,49 (m, 2 H); 9,44 (s, 1 H).

N-hidroxi-3-(3-metilfenil)-prop-2-in-1-imina (compuesto 91c)

30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto 31e, pero partiendo del compuesto 91b en lugar del compuesto 31d. Se utilizó el compuesto bruto del título (aceite marrón) en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

MS: $[M+H]^+ = 160,19$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): **mezcla E/Z 1/2:** 2,37 (s, 1,5 H); 2,37 (s, 3 H); 7,04 (s, 1 H); 7,18 - 7,31 (m, 3 H); 7,31 - 7,42 (m, 3 H); 7,62 (s, 0,5 H).

35 Cloruro de N-hidroxi-3-(m-tolil)-prop-2-inimidoilo (compuesto 91d)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en la presente memoria para el compuesto 3b utilizando el compuesto 91c en lugar de 3-trimetilsililprop-2-inal oxima. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 96,4 %.

3-(3-Metilfeniletinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 91d en lugar del compuesto 3b y el compuesto 89a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (ISOLERA[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 97 : 3 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco amarillento. Rendimiento: 58,5 %.

MS: $[M+H]^+ = 308,28$

50 **$^1\text{H-NMR}$:** (CDCl_3 , δ): 1,31 - 1,52 (m, 6 H); 1,53 - 1,76 (m, 9 H); 1,87 (dd, $J=12,0$, 3,2 Hz, 2 H); 2,37 (s, 3 H); 2,90 (s, 2 H); 7,17 - 7,23 (m, 1 H); 7,26 (dd, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,31 - 7,38 (m, 2 H).

Ejemplo 92

55 3-[(6-Metoxi-3-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadipiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno

60 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero partiendo del compuesto 70a en lugar del compuesto 3c y sustituyendo la 5-yodo-2-metoxipiridina por 2-bromo-6-metilpiridina.. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 4 : 6) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido aceitoso marrón. Rendimiento: 45 %.

MS: $[M+H]^+ = 329,23$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,63-1,74 (m, 2 H), 1,77-1,92 (m, 2 H), 1,98-2,11 (m, 4 H), 2,93 (s, 2H), 3,92-4,05 (m, 4 H), 4,00 (s, 3H), 6,77 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

65 **Ejemplo 93**

3'-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-oxo-4'H-espiro[indeno-1, 5'-isoxazol]

El producto del título se obtuvo mediante la oxidación de Swern tal como se describe en el ejemplo 83, pero a partir del compuesto del ejemplo 88 en lugar del compuesto del ejemplo 82. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido aceitoso marrón. Rendimiento: 50,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 303,21

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,63 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 943'-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-metoxiimino-4'H-espiro[indeno-1, 5'-isoxazol]

Se obtuvo el producto del título utilizando el mismo método descrito para el compuesto del ejemplo 84, pero partiendo del compuesto del ejemplo 93 en lugar del compuesto del ejemplo 83. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 82 %.

MS: [M+H]⁺ = 332,15

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 2,59 (s, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,69-7,74 (m, 1 H).

Ejemplo 953-(3-Clorofeniletinil)-7-dimetilcarbamoil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

A una disolución del compuesto 27d (0,12 g, 0,46 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió TEA (0,02 ml, 1,38 mmol) seguido de N,N-dimetilcloroformamida (0,051 ml, 0,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se evaporó hasta secar y se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 3 : 7 a 0 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro. Rendimiento: 68,8 %.

MS: [M+H]⁺ = 332,3

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): ppm 1,95 - 2,18 (m, 2 H) 2,75 (s, 6 H) 3,22 - 3,41 (m, 3 H) 3,41 - 3,46 (m, 1 H) 3,51 (td, J=10,2, 7,0 Hz, 1 H) 3,58 (d, J=11,7 Hz, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 963-(3-Clorofeniletinil)-7-carbamoil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

A una disolución del compuesto 27d (0,125 g, 0,48 mmol) en 10 ml de metanol se añadió trimetilsililsocianato (0,097 ml, 0,72 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se evaporó hasta secar y se purificó mediante cromatografía RP automatizada (SP01[®]TM - Biotage; carbonato de amonio 38 : 62) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 55 %.

MS: [M+H]⁺ = 304,3

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): ppm 2,13 (dt, J=13,1, 9,2 Hz, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 1 H) 3,55 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 3,84 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,44 (br. s., 2 H) 7,32 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,53 (t, J=1,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 973-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-aza-diespiro[4.1.3.1]undec-2-eno*6-Metilenespiro[3.3]heptano (compuesto 97a)*

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto 28a sustituyendo la 1-(t-butoxicarbonil)-3-azetidiona con espiro[3.3]heptan-6-ona. El producto bruto de la reacción se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

MS: [M+H]⁺ = 108,18

3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-aza-diespiro[4.1.3.1]undec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31e en lugar del compuesto 3b y el compuesto 97a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 97 :

3, a continuación DCM al 100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco amarillento. Rendimiento: 20,7 %.

MS: $[M+H]^+ = 285,77$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 2,02 - 2,11 (m, 4 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 2,49 - 2,57 (m, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 7,31 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 2 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H).

Ejemplo 98 3-(3-Metilfeniletinil)-1,9,13-trioxa-2-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-2-eno-9-metilen-1,5-dioxaespiro[5.5]undecano (compuesto 98a)

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto 28a sustituyendo la 1-(t-butoxicarbonil)-3-azetidinona con 1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-9-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; Et₂O) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento: 96,3 %.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,76 (quin, $J=5,4$ Hz, 2 H); 1,89 (t, $J=6,4$ Hz, 4 H); 2,23 (t, $J=6,2$ Hz, 4 H); 3,95 (t, $J=5,5$ Hz, 4 H); 4,67 (s, 2 H).

3-(3-Metilfeniletinil)-1,9,13-trioxa-2-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 91d en lugar del compuesto 3b y el compuesto 97a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido pastoso. Rendimiento: 20,7 %.

MS: $[M+H]^+ = 325,97$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,71 - 1,82 (m, 4 H); 1,89 - 2,08 (m, 6 H); 2,37 (s, 3 H); 2,91 (s, 2 H); 3,94 (dt, $J=18,5$, 5,5 Hz, 4H); 7,17 - 7,30 (m, 2 H); 7,30 - 7,39 (m, 2 H).

Ejemplo 99

3-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-azaespiro[4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y metilenciclobutano en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro. Rendimiento: 80,4 %.

MS: $[M+H]^+ = 245,71$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,89 (dtt, $J=11,3$, 9,9, 9,9, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 7,32 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,52 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 100

3-(3-Clorofeniletinil)-1,10-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno

1,1-Dicarboxilato de dimetil-4 metilenciclohexano (compuesto 100a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 31a, pero utilizando el 1,1-dicarboxilato de dietil-4 oxociclohexano en lugar del 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 8 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 88,1 %.

MS: $[M+H]^+ = 240,30$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 6 H) 2,05 - 2,15 (m, 4 H) 2,19 - 2,27 (m, 4 H) 4,22 (q, $J=7,1$ Hz, 4 H) 4,68 (s, 2 H).

1,1-bis (hidroximetil)-4-metilenciclohexano (compuesto 100b)

Se añadió una disolución del compuesto 100 (100 mg, 2,08 mmol) en Et₂O (10 ml) a una suspensión de LiAlH₄ (0,166 g, 4,4 mmol) en Et₂O anhidro (10 ml) agitada a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 0,5 equivalentes de LiAlH₄ y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se inactivó añadiendo THF/H₂O (2 ml: 1,3 ml) y tras ello HCl 2 N (30 ml). La extracción con EtOAc, secando en Na₂SO₄ y la evaporación hasta secar proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de diclorometano - metanol de 1 : 0 a 95 : 5) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 92,1 %.

MS: $[M+H]^+ = 156,22$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 1,51 (t, $J=6,6$ Hz, 4 H) 2,02 (br, s, 2 H) 2,19 (t, $J=6,1$ Hz, 4 H) 3,70 (s, 4 H) 4,67 (s; 2 H).

4-Metilbencenosulfonato de [1-(hidroximetil)-4-metilideneciclohexil]-metilo(compuesto 100c)

- 5 Se añadió a 0 °C una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,336 g, 1,76 mmol) en 1 ml de diclorometano a una suspensión del compuesto 100b (0,25 g, 1,6 mmol) y piridina (0,40 ml) en diclorometano. Se agitó la mezcla de la reacción a 0 °C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante 3,5 h. La dilución con diclorometano, el lavado con NaHSO₄ acuoso 1 M y salmuera, y el secado con Na₂SO₄ proporcionaron, después de la evaporación, un producto bruto. Se purificó el mismo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de diclorometano - metanol de 1: 0 a 95 : 5) para proporcionar el compuesto del título.

10 **MS:** [M+H]⁺ = 310,41

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,39 - 1,53 (m, 4 H) 1,98 - 2,24 (m, 4 H) 2,48 (s, 3 H) 3,57 (s, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 7,38 (m, J=8,1 Hz, 2 H) 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2 H).

15 7-Metiliden-2-oxaespíro[3.5]nonano (compuesto 100d)

- Se añadió hidruro de sodio (0,082 g, 2,06 mmol) a una disolución del compuesto 100c (0,320 g, 1,03 mmol) en THF (2 ml) agitada a 0 °C. Después de 30 min de agitación, se calentó la mezcla a 60 °C durante 5 h. Después de la dilución con agua, la extracción con Et₂O y la evaporación hasta secar, se utilizó el producto bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna. Rendimiento: 77,3 %.

3-(3-Clorofeniletinil)-1,10-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 100d en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 67,6 %.

30 **MS:** [M+H]⁺ = 315,80

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,52 - 1,69 (m, 2 H) 1,82 - 1,95 (m, 4 H) 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,87 (s, 2 H) 4,45 (d, J=3,4 Hz, 4 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,51 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 101

35 3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-8,8-difluoro-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-8-oxo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuestos 101a)

- 40 Se sintetizó el compuesto del título utilizando el mismo método descrito para el compuesto del ejemplo 32, pero partiendo del compuesto del ejemplo 65 en lugar del compuesto del ejemplo 31. El producto bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

MS: [M+H]⁺ = 289,7

- 45 ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): ppm 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,24 - 2,45 (m, 4 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 3,05 (s, 2 H) 7,36 (dd, J=5,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=5,4 Hz, 1 H).

3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-8,8-difluoro-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno.

- 50 Se vertió gota a gota dietilaminosulfurtrifluoruro (0,163 ml, 1,23 mmol) en una solución de compuesto 101a (0,085 g, 0,29 mmol) en 5 ml de diclorometano agitado a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. Se continuó agitando durante la noche. A continuación, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), se procedió a la extracción con DCM (3 x 5 ml), se secó la capa orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 6 : 4) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo que contenía una impureza principal. Dicho aceite se purificó de nuevo utilizando cromatografía RP (Isolera[®]TM - Biotage; NH₄HCO₃ ac. / AcCN 55 : 45) proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco amarillento. Rendimiento: 14,2 %.

MS: [M+H]⁺ = 311,4

- 60 ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): ppm 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 2,02 - 2,14 (m, 4 H) 2,14 - 2,35 (m, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 7,37 (dd, J=5,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=5,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 1023-[(4-Cloro-2-piridil)-etinil]-8-etoxicarbonil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

- 65 Etil-4-metilideneciclohexanecarboxilate (compuesto 102a)

El producto intermedio se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 31a. Como material inicial el etil-4-oxociclohexano-1-carboxilato sustituyó la 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 4 : 6) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 68,7 %.

MS: $[M+H]^+ = 169,50$

3-(Trimetilsililetinil)-8-etoxicarbonil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuestos 102b)

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero sustituyendo el compuesto 3a por el compuesto 102a. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 98 : 2 a 40 : 60) para producir el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 49,3 %.

MS: $[M+H]^+ = 308,55$

3-[(4-Cloro-2-piridil)-etinil]-8-etoxicarbonil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 102b por el compuesto 3c. Se purificó el residuo mediante cromatografía RP (Isolera[®]TM - Biotage; NH_4HCO_3 ac. / AcCN 55 : 45) proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 29 %.

MS: $[M+H]^+ = 327,16$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 1,29 (t, 3H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,09 (dt, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (t, 1H).

Ejemplo 103

3'-(3-Clorofeniletinil)-1H,4'H-espiro[isocroman-4,5'-isoxazol]

4-Metilenisocromano (103a compuesto)

El producto intermedio se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 31a. Como material inicial la isocroman-4-ona sustituyó la 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 0 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 69,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 146,19$

¹H-NMR: ($CDCl_3$, δ): 4,48 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 5,04 (s, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H)

3'-(3-Clorofeniletinil)-1H,4'H-espiro[isocroman-4,5'-isoxazol]

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 103a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; éter de petróleo - EtOAc de 97 : 3) seguido por una cromatografía RP automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente NH_4HCO_3 ac. / AcCN de 40 : 60 a 20 : 80) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 15,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 323,78$

¹H-NMR: ($DMSO-d_6$, δ): 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,86 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 4,77 - 4,85 (m, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,43 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,71 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 104

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

A una disolución del compuesto 27d (150 g, 0,58 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TEA (0,248 ml, 1,73 mmol) seguido de 4-metil-1-piperazincarbonilo (122 ml, 0,748 mmol). Se mantuvo la mezcla de la reacción en agitación durante 20 h. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía RP isocrática automatizada (SP01[®]TM - Biotage; NH_4HCO_3 /AcCN 55 : 45) para obtener 91 mg del compuesto del título en forma de aceite muy viscoso. Rendimiento: 49 %.

MS: $[M+H]^+ = 357,44$

¹H-NMR: ($DMSO-d_6$, δ): ppm 1,98-2,15 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,22 - 2,37 (m, 4 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 3,17 - 3,23 (m, 2 H), 3,23 - 3,41 (m, 3 H), 3,45 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 3,53 (td, J=10,2, 7,0 Hz, 1 H), 3,60 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H).

Ejemplo 105

3-(3-Clorofeniletinil)-7-(2-oxo-1-imidazolidinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloruro de 2-oxo-1-imidazolidinecarbonilo. Después de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de EtOAc - MeOH de 95 : 5 a 8 : 2) para obtener un sólido amarillento. Rendimiento: 51,3 %.

MS: $[M+H]^+ = 373,3$

¹H-NMR: (*DMSO-d₆*, δ): ppm 2,04 - 2,23 (m, 2 H) 3,21 - 3,42 (m, 4 H) 3,49 - 3,79 (m, 6 H) 7,22 (s, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H)

Ejemplo 1063-(3-Clorofenil)-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloruro de 1-pirrolidinilcarbonilo (97%). Tras el procedimiento de trabajo habitual, el residuo bruto se purificó dos veces mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; $CHCl_3$ - MeOH / NH_3 100 : 0,5 y a continuación 100 : 0,3,) para obtener un sólido de color marfil. Rendimiento: 72,8 %.

MS: $[M+H]^+ = 358,35$

¹H-NMR: (*CDCl₃*, δ): 1,77 - 1,96 (m, 4 H); 2,01 (dt, $J=13,0, 9,2$ Hz, 1 H); 2,32 (ddd, $J=12,9, 6,7, 3,2$ Hz, 1 H); 3,13 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 3,23 (d, $J=17,4$ Hz, 1 H); 3,34 - 3,49 (m, 4 H); 3,58 - 3,65 (m, 1 H); 3,71 (s, 2 H); 3,66 - 3,76 (m, 1 H); 7,32 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,37 - 7,45 (m, 2 H); 7,53 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo 1073-(3-Clorofeniletinil)-7-piperidinocarbonil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloruro de piperidinocarbonilo. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7) para obtener un aceite amarillo. Rendimiento: 37,4 %.

MS: $[M+H]^+ = 372,3$

¹H-NMR: (*CDCl₃*, δ): ppm 1,50 - 1,69 (m, 6 H) 1,99 (dt, $J=13,0, 9,0$ Hz, 1 H) 2,24 - 2,34 (m, 1 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,33 (m, 5 H) 3,56 (ddd, $J=10,6, 8,2, 2,9$ Hz, 1 H) 3,60 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,72 (m, 1 H) 3,72 - 3,77 (m, 1 H) 7,32 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,53 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H)

Ejemplo 1083-(3-Chlorofenil-etinil)-7-(3-metilsulfonyl-2-oxo-1-imidazolidinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloruro de 3-metanosulfonyl-2-oxo-1-imidazolidinilcarbonilo. Después de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1 : 1 a 1 : 9) para obtener un sólido gris. Rendimiento: 67,3 %.

MS: $[M+H]^+ = 451,3$

¹H-NMR: (*CDCl₃*, δ): ppm 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,40 (dd, $J=13,0, 6,8$ Hz, 1 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,62 - 4,10 (m, 8 H) 7,33 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,42 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 7,53 (s, 1 H).

Ejemplo 1093-(3-Clorofeniletinil)-7-(N-etil-N-isopropilcarbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se vertió gota a gota una disolución del compuesto 27d (100 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,07 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 durante un período de 45 min a temperatura ambiente en una disolución de trifosgeno (39,9 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Se agitó la reacción durante 10 min. A continuación se vertió gota a gota en una disolución de etilisopropilamina (0,070 ml, 0,576 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Después reposar durante la noche, se concentró la reacción bajo una presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 21 a 4 : 6) para obtener 25 mg de un aceite espeso de color amarillo. Rendimiento: 17,4 %.

MS: $[M+H]^+ = 373,88$

¹H-NMR: (*CDCl₃*, δ): 1,15 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,19 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,24 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 2,02 (dt, $J=13,1, 9,1$ Hz, 1 H) 2,26 - 2,36 (m, 1 H) 3,06 (dq, $J=14,2, 7,1$ Hz, 1 H) 3,11 - 3,34 (m, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,62 - 3,78 (m, 3 H) 3,96 (quin, $J=6,7$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H).

Ejemplo 1103-(3-Clorofeniletinil)-7-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloruro de N-metoxi-N-metilcarbamoil. Después de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 4 : 6) para obtener un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 54,1 %.

MS: [M+H]⁺ = 348,3

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): ppm 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 2,34 (dddd, J=12,9, 6,6, 3,2, 1,5 Hz, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,15 (d, J=17,4 Hz, 1 H) 3,23 (d, J=16,9 Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,67 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 3,69 - 3,82 (m, 2 H) 3,85 (dd, J=12,2, 1,5 Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,53 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 1113-(3-Clorofeniletinil)-7-(4-piridilcarbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 109, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por etilisopropilamina. Después del tratamiento habitual y de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de EtOAc - MeOH / NH₃ de 98 : 2 a 85 : 15) para obtener un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 16,4 %. **MS:** [M+H]⁺ = 381,3

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): ppm 2,20 (dt, J=13,1, 9,4 Hz, 1 H) 2,43 - 2,54 (m, 1 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 3,25 - 3,34 (m, 1 H) 3,70 (d, J=11,7 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 4,02 (d, J=10,5 Hz, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,66 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 8,40 (d, J=5,9 Hz, 2 H).

Ejemplo 1123-(3-Clorofeniletinil)-7-etoxicarbonil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo por cloroformiato de etilo. Después de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 1 : 1) para obtener un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 67,3 %.

MS: [M+H]⁺ = 332,79

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): 1,19 (t, J=6,7 Hz, 3 H) 2,15 (br, s., 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,63 (m, 3 H) 4,05 (q, J=6,6 Hz, 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H).

Ejemplo 1133-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8,8-difluoro-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno3-Trimetilsililetinil-8,8-difluoro-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno (compuesto 113a)

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto 3c, pero utilizando el compuesto 90a en lugar del compuesto 3a. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Horizon[®]TM - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 99 : 1 a 5 a 95 : 5. Rendimiento: 34,1 %.

3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8,8-difluoro-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 113a. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP1[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3) obteniéndose el producto del título en forma de sólido amarillo.

Rendimiento: 36,5 %.

MS: [M+H]⁺ = 291,39

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,78 - 1,94 (m, 2 H), 2,01 - 2,12 (m, 4 H), 2,12 - 2,35 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,98 (s, 2 H), 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 1143-(3-Clorofeniletinil)-1,7-dioxa-2-azaespiro [4.3]oct-2-eno

3-Metileneoxetano (compuesto 114a)

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto 28a sustituyendo la 1-(t-butoxicarbonil)-3-azetidinona con 3-oxetanona. El producto bruto de la reacción se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna.

3-(3-Clorofeniletinil)-1,7-dioxa-2-azaespiro [4.3]oct-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 114a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 90 : 10 a 75: 25) seguido por una cromatografía RP automatizada (SP01[®]TM - Biotage; eluyente de 1,6 g/l de (NH₄)₂CO₃ ac. / AcCN 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 3,7% de 3-oxetanona.

MS: [M+H]⁺ = 248,38

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 3,49 (s, 2 H), 4,73 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 5,05 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,32 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H).

Ejemplo 1153-(3-Clorofeniletinil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y 1-metileneciclohexano en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 9 : 1). Se requiere una purificación adicional para obtener el compuesto del título puro, realizada con un gradiente de éter de petróleo - Et₂O de 1: 0 a 9: 1. Rendimiento: 90,5 %.

MS: [M+H]⁺ = 273,76

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): 1,33 - 1,54 (m, 4 H) 1,54 - 1,73 (m, 6 H) 2,98 (s, 2 H) 7,48 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 2 H) 7,66 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 1163-(3-Clorofeniletinil)-8-difluometileno-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Una disolución de tris-dimetilaminofosfamina en 2,6 ml de THF anhidro se añadió en una atmósfera de nitrógeno a una disolución de dibromodifluometano en 3,9 ml de THF anhidro a 0 °C durante 15 min. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se vertió gota a gota en la misma una disolución del compuesto del ejemplo 32 (0,275 g, 0,956 mmol). Después de reposar durante la noche, se evaporó la disolución y se recogió el residuo con EtOAc. Se lavó con agua, se secó la capa orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío obteniéndose un producto bruto que se purificó mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2), obteniéndose 52 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 13,7 %.

MS: [M+H]⁺ = 322,20

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): 1,65 - 1,86 (m, 4 H), 2,11 - 2,30 (m, 4 H), 3,05 (s, 2 H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H).

Ejemplo 1173-(3-Clorofeniletinil)-8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 96, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 22c. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1 : 0 a 93 : 7) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 76,9 %.

MS: [M+H]⁺ = 318,25

¹H-NMR: (DMSO-d₆, δ): 1,64 - 1,72 (m, 4 H) 3,06 (s, 2 H) 3,31 - 3,46 (m, 4 H) 5,98 (s, 2 H) 7,49 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,65-7,74 (m, 1 H).

Ejemplo 1183-(3-Clorofeniletinil)-8-(2-furoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 96, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 22c y utilizando cloruro de 2-furoilo en lugar de isocianato de

metilo. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 8 : 2) para proporcionar 105 mg del compuesto del título. Rendimiento: 60,2 %.

MS: $[M+H]^+ = 369,30$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,84 (t, J=5,6 Hz, 4 H), 3,12 (s, 2 H), 3,66 (br, s., 2 H), 3,75 - 3,90 (m, 2 H), 6,63 (dd, J=3,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,49 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 2 H), 7,68 (t, J=1,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=1,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 119

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título utilizando el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 110, pero sustituyendo el compuesto 22c por el compuesto 27d. Después de la evaporación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 5 : 5) para obtener un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 74 %.

MS: $[M+H]^+ = 362,30$ **¹H-NMR:** (DMSO-*d*₆, δ): 1,76 (t, J=5,6 Hz, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,08 (s, 2 H), 3,36 - 3,49 (m, 4 H), 3,54 (s, 3 H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,67 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 120

3-(3-Clorofeniletinil)-8-dietilcarbamoil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 96, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 22c e isocianato de metilo con N,N-dietilcloroformamida. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 6 : 4) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 47,1 %.

MS: $[M+H]^+ = 374,34$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,05 (t, J=7,0 Hz, 6 H), 1,75 (t, J=5,6 Hz, 4 H), 3,06 (s, 2 H), 3,08 - 3,17 (m, 6 H), 3,17 - 3,25 (m, 2 H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H).

Ejemplo 121

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(3-clorobenzoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 96, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 22c e isocianato de metilo con cloruro de 3-clorobenzoílo. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 6 : 4) para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento: 67,5 %.

MS: $[M+H]^+ = 413,25$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,82 (br. s., 4 H), 3,10 (br. s., 2 H), 3,33 - 3,66 (m, 3 H), 3,83 (br. s., 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,45 - 7,61 (m, 6 H), 7,67 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 122

3-(3-Clorofeniletinil)-8-etoxicarbonil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 112, pero sustituyendo el compuesto 22c por el compuesto 27d. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 8 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 62 %.

MS: $[M+H]^+ = 347,27$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,73 (t, J=5,7 Hz, 4 H), 3,07 (s, 2 H), 3,37 - 3,55 (m, 4 H), 4,05 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 7,49 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 7,67 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 123

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito en la presente memoria para el compuesto del ejemplo 106, pero sustituyendo el compuesto 22d por el compuesto 27c. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de

petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7) para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de sólido amarillo claro. Rendimiento: 72,6 %.

MS: $[M+H]^+ = 372,42$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,67 - 1,83 (m, 8 H), 3,07 (s, 2 H), 3,15 - 3,29 (m, 8 H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,67 (t, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 124

3-(3-Clorofeniletinil)-8-dimetilcarbamoil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 95, pero sustituyendo el compuesto 22d por el compuesto 27c. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (Isolera[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 3 : 7 a 0 : 1) obteniéndose el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro.

Rendimiento: 66,2 %.

MS: $[M+H]^+ = 346,29$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,75 (t, J=5,5 Hz, 4 H), 2,75 (s, 6 H), 3,07 (s, 2 H), 3,10 - 3,27 (m, 4 H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,67 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 125

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(t-butoxicarbonil)-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.4]non-2-eno

1-(t-butoxicarbonil)-3-metoxi-4-metileno-pirrolidina (compuesto 125a)

Se añadió NaH a una disolución de 1-(t-butoxicarbonil)-3-hidroxi-4-metilenpirrolidina (0,257 g, 1,29 mmol), preparada como describen L. Alcaraz *et. al.*, (*Organic Letters*, 2001, vol. 3, no. 25, p. 4051-4054) en 8 ml de THF, se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 0,5 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,057 g, 1,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de reposar durante la noche, se inactivó la reacción con agua. Se extrajo la mezcla de la reacción con EtOAc y se lavaron los extractos con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse obteniéndose un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3) obteniéndose 165 mg del compuesto del título. Rendimiento: 60 %.

MS: $[M+H]^+ = 391,42$

3-(3-Clorofeniletinil)-8-(t-butoxicarbonil)-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.4]non-2-eno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 3c utilizando el compuesto 31f en lugar del compuesto 3b y el compuesto 125a en lugar del compuesto 3a. Tras el tratamiento habitual, se purificó el residuo mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 67,6 %.

MS: $[M+H]^+ = 391,42$

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆, δ): 1,42 (s, 9 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,35 - 3,57 (m, 5 H), 3,75 (br. s., 1 H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,70 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 126

3-(3-Clorofeniletinil)-8-etoxicarbonil-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.4]non-2-eno

3-(3-Clorofeniletinil)-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.4]non-2-eno (compuesto 126a)

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método indicado para el compuesto 1c, pero sustituyendo el compuesto 1b con el compuesto del ejemplo 125 y utilizando cloroformo como disolvente. El residuo bruto se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

MS: $[M+H]^+ = 291,24$

3-(3-Clorofeniletinil)-8-etoxicarbonil-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.4]non-2-eno

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 104, pero sustituyendo el compuesto 27d por el compuesto 126a y el cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo con cloroformiato de etilo. Después del tratamiento habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash automatizada (SP01[®]TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 8 : 2 a 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 52,6 %.

MS: $[M+H]^+ = 363,43$

¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 1,29 (q, J=6,6 Hz, 3 H), 3,00 (dd, J=17,9, 12,5 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,50 - 3,84 (m, 6 H), 4,12 - 4,23 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,54 (t, J=1,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 127

Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptor mGlu5

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato 5 en el encéfalo de rata.

Métodos

a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizó el prosencéfalo (corteza, cuerpo estriado e hipocampo) (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politron (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48.000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del prosencéfalo de rata se volvieron a suspender en 100 volúmenes de HEPES 20 mM, MgCl₂ 2 mM, CaCl₂ 2 mM, a un pH de 7,4. Las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 60 minutos a 25 °C con [3H] MPEP 4 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de MPEP 10 µM (Spooren W. *et al.*, *Trends Pharmacol Sci.* 22, 331-337, 2001). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC₅₀) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA). El valor de IC₅₀ se convirtió en una constante de afinidad (K_i) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem.Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

La afinidad (K_i) de los compuestos de la presente invención para el receptor mGlu5 se encuentra comprendida entre 0,1 y 1000 nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 12 presenta una K_i de 3,88 nM y el compuesto del Ejemplo 110 presenta una K_i de 1,49 nM.

Ejemplo 128

Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptor mGlu1

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato 1 en el encéfalo de rata.

Métodos

a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizaron los cerebelos (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politron (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48.000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del cerebelo de rata se volvieron a suspender en Tris 50 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 2 mM, a un pH de 7,4. Las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 30 minutos a 0 °C con R214127 [3H] 1,5 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de R214127 1 µM (Lavreysen H *et al.*, *Mol.Pharmacol.* 63:1082-1093, 2003). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC₅₀) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA). El valor de IC₅₀ se convirtió en una constante de

afinidad (K_i) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem.Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

La afinidad de los compuestos de la presente invención para el receptor mGlu1 es por lo menos 10 veces inferior a su afinidad para el receptor mGlu5.

Ejemplo 129

Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptores del grupo II (mGlu2 + mGlu3)

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato del grupo II en el encéfalo de rata.

Métodos

a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizó el prosencéfalo (corteza, cuerpo estriado e hipocampo) (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politrón (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48.000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del prosencéfalo de rata se lavaron tres veces con la disolución amortiguadora del ensayo enfriada con hielo (fosfato potásico 10 mM + bromuro potásico 100 nM, a un pH de 7,6). Los sedimentos finales se volvieron en 200 volúmenes de la disolución amortiguadora del ensayo y las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 30 minutos a 0 °C con [3H] LY341495 1 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de 1-glutamato 1 µM (Wright R.A. *et al.*, *J. Pharmacol.Exp.Ther.* 298:453-460, 2001; Mutel V *et al.*, *J. Neurochem.* 75, 2590-2601, 2000). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC₅₀) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA). El valor de IC₅₀ se convirtió en una constante de afinidad (K_i) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem.Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

Los compuestos de la presente invención no afectaron el enlace del [3H]LY341495 con los receptores metabotrópicos del glutamato del grupo II (mGlu2+ mGlu3) hasta 1000 nM.

Ejemplo 130

Determinación de la actividad funcional en los receptores mGlu5 como acumulación de fosfato de inositol

Para determinar el modo de acción (agonista, antagonista o agonista inverso) de los compuestos examinados en el receptor mGlu5, la dependencia de la concentración de la estimulación de la producción de fosfato de inositol como respuesta al agonista (glutamato o ácido quisquálico) se comparó en ausencia y en presencia de distintas concentraciones de los propios compuestos examinados, determinándose en células que expresan el receptor mGlu5.

Las células se incubaron previamente con el enzima de degradación del glutamato (1 U/ml de glutamato piruvato transaminasa) y 2 mM de piruvato para evitar la posible acción del glutamato liberado de las células. La estimulación se realizó a continuación en un medio que contenía LiCl 10 mM y distintas concentraciones del agonista (glutamato o ácido quisquálico) o compuestos a analizar con respecto a su actividad agonista.

Cuando se estudió la actividad antagonista, los compuestos examinados se añadieron a los cultivos celulares 20 minutos antes de la adición del agonista y se incubaron en presencia del agonista.

La incubación se detuvo añadiendo ácido perclórico enfriado con hielo y a continuación las muestras se neutralizaron, se centrifugaron y el sobrenadante se utilizó para la determinación de la acumulación de fosfato de inositol (IP) utilizando el sistema de ensayo Biotrak 1,4,5-trifosfato de D-mioinositol de Amersham Biosciences. Se

puede determinar el 1,4,5-trifosfato de D-mio-inositol (IP3) en el intervalo de 0,19 a 25 pmol (0,08 a 10,5 ng) por tubo. En el ensayo, el IP3 sin etiquetar compete con una cantidad fija de IP3 marcado con [3H] para un número limitado de proteínas de enlace con el IP3 de suprarrenales bovinas. A continuación se separa el IP3 enlazado del IP3 libre por centrifugación, lo que conduce la proteína de enlace a la parte inferior del tubo. El IP3 libre del sobrenadante se puede retirar por decantación simple, dejando la fracción enlazada adherida al tubo. La medición de la radiactividad del tubo permite determinar la cantidad de IP3 sin marcar de la muestra mediante la interpolación a partir de una curva normalizada.

Se determinó la proporción EC_{50}/IC_{50} mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA).

Resultados

Los compuestos de la presente invención presentaron actividad antagonista.

Ejemplo 131

Efecto en la cistometría de ratas despiertas

Métodos:

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley [Crl: CD[®] (SD) IGS BR] de 300 a 400 g de peso corporal suministradas por Charles River Italia. Los animales se alojaron con acceso libre a la comida y el agua y se mantuvieron en un ciclo forzoso de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad a 22-24 °C de temperatura, excepto durante el experimento. Para cuantificar los parámetros urodinámicos en las ratas despiertas, los estudios cistometrográficos se realizaron según el procedimiento indicado anteriormente (Guarneri *et al.*, *Pharmacol. Res.* 24: 175, 1991).

En pocas palabras, se anestesiaron las ratas mediante la administración intraperitoneal de 3 ml/kg de solución Equithensin (pentobarbital 30 mg/kg e hidrato de cloral 125 mg / kg) y se dispusieron en decúbito supino. Se realizó una incisión siguiendo la línea media de aproximadamente 10 mm en la pared abdominal afeitada y lavada. Se retiró con cuidado la vejiga urinaria de los tejidos adherentes, se vació y a continuación se dispuso una cánula a través de una incisión en el cuerpo de la vejiga, utilizando una cánula de polietileno (0,58 mm de diámetro interno, 0,96 mm de diámetro externo) y se realizó una sutura permanente con hilo de seda. La cánula se expuso al exterior a través de un túnel subcutáneo de la región retrocapsular, donde se conectó a un adaptador de plástico a fin de evitar el riesgo de que el animal la retirara. Para las pruebas con fármacos, las ratas se utilizaron un día después de la implantación.

En el día del experimento, las ratas se dispusieron en jaulas de Bollman modificadas, es decir, jaulas de contención suficientemente grandes para permitir a que las ratas adoptasen una posición normal en cuclillas, pero suficientemente estrechas a fin de evitar que se diesen la vuelta. Tras un período de estabilización de aproximadamente 20 minutos, el extremo libre de la cánula de la vejiga se conectó a través de un tubo en forma de T a un transductor de presión (Statham P23XL) y a una bomba peristáltica (Gilson Minipuls 2) para la infusión continua de una disolución salina caliente (37 °C) en la vejiga urinaria, con un caudal constante de 0,1 ml/minuto. La señal de la presión intraluminal durante la infusión de la disolución salina en la vejiga (cistometrograma) se registró continuamente en un polígrafo (Rectigraf-8K San-ei con un amplificador BM614/2 de Biomedica Mangoni) o se almacenó en el PC mediante el sistema de captura de datos (PowerLab, software Chart 4, AD Instruments). A partir del cistometrograma se analizó la capacidad volumétrica de la vejiga (BVC). La BVC (en ml) se define como el volumen de disolución salina infundida en la vejiga necesaria para provocar la contracción del detrusor seguido de la micción. El valor basal de la BVC se consideró como la media de los valores observados en los cistometrogramas registrados en un período inicial comprendido entre 30 y 60 minutos. En este punto del ensayo, se interrumpió la infusión y se administraron los compuestos a analizar por vía oral mediante una sonda gástrica. Se reinició la infusión de la vejiga y se analizaron los cambios en la BVC a partir de los valores medios obtenidos en los cistometrogramas observados durante 1, 2 y 3 horas tras el tratamiento. Los compuestos se administraron en un volumen de 2 ml/kg. Los grupos de animales de control recibieron una cantidad de vehículo correspondiente a una disolución de metocel al 0,5% en agua.

En las condiciones de ensayo proporcionadas, la determinación de la BVC equivale a la determinación del intervalo de tiempo entre las micciones.

Análisis estadístico

Cada grupo experimental comprendía entre 4 y 11 animales. Todos los datos se expresaron como media $\pm$ error estándar. El porcentaje de cambio de la BVC con respecto al valor basal, así como el valor del Δ (diferencia en ml) de la BVC (BVC en el instante "x" menos el valor basal), también se analizaron para cada rata/instante. En las figuras, se presentan los datos como el cambio en % con respecto al valor basal.

El análisis estadístico de los valores de la BVC, así como en los valores del Δ , se realizó mediante el software S.A.S./STAT, versión 6.12. La diferencia entre el vehículo y el efecto del tratamiento activo se analizó en los valores del Δ de la BVC, mientras que la diferencia entre los valores en distintos instantes con respecto a los valores basales se analizó con los datos originales de la BVC.

Resultados

Se demostró que el compuesto de la presente invención, administrado entre 0.1 y 10 mg/kg p.o. era efectivo en el aumento de la capacidad volumétrica de la vejiga.

El compuesto de referencia MTEP, administrado por vía oral con una dosis de 1 mg/kg supuso únicamente un ligero aumento de la capacidad volumétrica de la vejiga, mientras que la dosis de 3 mg/kg produjo un aumento continuo de este parámetro, que resultó estadísticamente significativo en el grupo del vehículo después de 3 horas de tratamiento.

La actividad de los compuestos de la presente invención y la norma de referencia se expresó como MED (es decir, dosis mínima eficaz que provoca un aumento estadísticamente significativo de la capacidad volumétrica de la vejiga). El MTEP presentó una MED de 3. En el caso de algunos compuestos de la presente invención, la MED era igual o superior. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 78 presentó una MED de 3.

Ejemplo 132

Extravasación de plasma en la duramadre de ratas provocada mediante la estimulación eléctrica del ganglio trigémino

La estimulación eléctrica del ganglio trigémino provoca una inflamación de la duramadre que causa la extravasación del plasma. Este modelo con animales se acepta ampliamente para analizar fármacos útiles para las jaquecas.

Unos machos de rata Wistar con un peso comprendido entre 175 y 190 g se anestesiaron con 50 mg/kg i.p. de pentobarbital y se dispuso una cánula en la vena yugular destinada a la inyección de los fármacos. Los animales se dispusieron en un marco estereotáxico. Se realizaron unas perforaciones simétricas de 3,0 mm lateralmente y 3,2 mm posteriormente desde el bregma y se descendieron 9,5 mm los electrodos desde la duramadre. El compuesto a analizar o la disolución con el vehículo de control se administró por vía intravenosa 10 minutos antes de la estimulación eléctrica del ganglio trigémino derecho (5 min, 2,0 mA, 5 Hz, 5 ms de duración y azul de Evans (30 mg/kg i.v.), se administró 5 min antes de la estimulación eléctrica como marcador de extravasación de las proteínas plasmáticas. 15 minutos después del final del período de estimulación, se procedió a la venoclisis de los animales con 50 ml de disolución salina a través del ventrículo cardíaco izquierdo para eliminar el azul de Evans intravascular. La duramadre se retiró, se sometió a inmunotransferencia en seco y se pesó. Se extrajo el azul de Evans de los tejidos en 0,3 ml de formamida a 50 °C durante 24 h. Las concentraciones del tinte se determinaron con un espectrofotómetro a 620 nm de longitud de onda, interpolándose en una curva normalizada y se expresándose como ng de contenido en azul de Evans por mg el peso tisular.

La extravasación se expresó como el cociente calculado al dividir el contenido de azul de Evans del lado estimulado por el contenido de azul de Evans del lado sin estimular.

Ejemplo 133

Modelo de la GERD en perros

Se realizó una esofagostomía crónica a perros Beagle para permitir el paso de un catéter manométrico y una sonda de pH por el esófago y el estómago.

Tras registrar la presión basal del esfínter esofágico inferior y del estómago, se administraron los compuestos a analizar y el vehículo de control por vía intravenosa.

Se provocaron relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior (TLESR) y reflujo ácido mediante la infusión de una comida acidificada seguido por la distensión del estómago mediante una bomba peristáltica infundiéndole aire a 40 ml/min, según Stakeberg J. y A. Lehmann, (*Neurogastroenterol.Mot.* (1999) 11: 125-132). Los principios activos redujeron en función de la dosis la frecuencia de TLESR y las TLESR asociadas al reflujo ácido. La actividad se determinó como % de inhibición de ambos parámetros en comparación con el vehículo de control.

Ejemplo 134

Prueba del conflicto de Vogel en ratas

El método, que detecta la actividad ansiolítica, sigue el descrito por Vogel *et al.* en *Anxiolytics increase punished drinking* ("Los ansiolíticos aumentan el castigo al beber") (Vogel J.R., Beer B., Clody D.E. Un procedimiento de conflicto sencillo y fiable destinado a analizar sustancias contra la ansiedad *Psychopharmacologia*, 21, 1-7, 1971).

Se privó de agua a las ratas durante aproximadamente 48 horas y a continuación se dispusieron individualmente en una caja de plexiglás transparente (15 x 32 x 34 cm) con un piso que consistía en barras de acero inoxidable (0,4 cm) separadas 1 cm entre sí. La pared posterior de la caja se realizó de plexiglás opaco, ocultando de este modo el observador del animal con el que se realizaba el experimento. En el centro de la pared opuesta, a 5 cm sobre el suelo, se conectó a un polo de un generador de descargas un conducto metálico para el agua que sobresalía de la jaula. El otro polo del generador de descargas se conectó al suelo de la rejilla metálica.

Se dejó que la rata buscara hasta encontrar la salida del agua. Entonces, cada vez que bebía, recibía una descarga eléctrica (1,7 mA, 1 s) 2 segundos después de que empezara a beber lamiendo. Se realizó el recuento de las veces que bebió con castigo durante una prueba de 3 minutos. Se realizó la prueba con ocultación.

Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral 60 minutos antes de la prueba y se compararon con un grupo de control con el vehículo.

Ejemplo 135

Adiestramiento de autoadministración de alcohol operante

Se utilizó el método para analizar un modelo de adicción y para detectar la actividad de los compuestos de la presente invención en la prevención de dicho comportamiento.

Se adiestraron las ratas para que se autoadministraran etanol por vía oral utilizando una modificación de un protocolo de adiestramiento descrito previamente por Samson (1986). En pocas palabras, se privó de agua a las ratas durante 12 h antes de las sesiones de adiestramiento durante tres días consecutivos y se adiestraron para responder a una caída de 0,1 ml de una disolución de sacarina al 0,2 % (p/v) en ambas palancas con un plan de refuerzo con una proporción fija 1 (FR1). Después de dicho adiestramiento inicial, se finalizó la privación de agua y los animales pudieron acceder libremente a la comida y el agua en sus jaulas a lo largo del adiestramiento y las pruebas posteriores. Las ratas que no se vieron sometidas a la privación recibieron dos sesiones adicionales de sacarina para confirmar que habían adquirido la capacidad de respuesta con respecto a la sacarina antes de iniciar el adiestramiento en la autoadministración de etanol. A continuación, durante las tres sesiones siguientes, las respuestas en la palanca derecha dieron como resultado la administración de 0,1 ml de etanol al 5 % (p/v) + disolución de sacarina al 0,2 %. Se registraron las respuestas en la palanca izquierda, pero no presentaron consecuencias programadas. A continuación, se aumentó la concentración de etanol, en primer lugar hasta el 8 % y después hasta el 10 % p/v y se disminuyó la concentración de sacarina hasta que se eliminó completamente la sacarina de la disolución para beber.

El programa final de refuerzo para la concentración de etanol al 10 % p/v fue similar al programa de adiestramiento, con la excepción de que se añadió una luz indicadora del estímulo. De este modo, durante las sesiones de 30 min, las respuestas en la palanca activa tuvieron como resultado la administración de 0,1 ml de etanol y, además, la iluminación de la luz indicadora del estímulo durante 3 s. La palanca de la izquierda permaneció inactiva. Cuando las ratas hubieron alcanzado una autoadministración estable del etanol en dichas condiciones, se examinaron los efectos de los compuestos analizados tras su administración i. p. con respecto a la autoadministración de etanol. Se administraron los agonistas 30 minutos antes de iniciar la sesión de autoadministración.

Ejemplo 136

Prueba del dolor neuropático (Bennett) en ratas

El método, que detecta la actividad analgésica en ratas con dolor neuropático, se aplicó siguiendo la descripción de Bennett y Xie (Bennett G.J., Xie Y.K., *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man* ("Mononeuropatía periférica en rata que produce trastornos en la sensación de dolor como los observados en los seres humanos"), *Pain*, 33, 87 - 107, 1988).

La lesión de constricción crónica del nervio ciático común en ratas se relaciona con la hiperalgesia, la alodinia y el dolor espontáneo y, por lo tanto, constituye un modelo para el dolor neuropático periférico en los seres humanos. Los antihiperálgicos reducen dichos síntomas crónicos de hipersensibilidad al dolor.

Se anestesiaron ratas (150-200 g) (pentobarbital sódico 40 mg/kg ip) y se realizó una incisión a nivel de la mitad del muslo para exponer el nervio ciático izquierdo común. Se realizaron cuatro ligaduras separadas 1 mm entre sí atadas sin apretar alrededor del nervio ciático. A continuación, se suturó la herida. Se dejó que las ratas se recuperaran. Una semana después de la cirugía, cuando las ratas padecían completamente un estado de dolor crónico, se sometieron consecutivamente a estimulación táctil y térmica en ambas patas traseras.

En el caso de la estimulación táctil, se puso el animal en una caja invertida de plástico acrílico (17 x 11 x 14 cm) en un suelo de rejilla. A continuación, se aplicó la punta de una sonda electrónica de Von Frey aumentando la fuerza en las patas posteriores no inflamadas e inflamadas y se grabó automáticamente la fuerza que provocó la retirada de la pata posterior. Dicho procedimiento se realizó 3 veces y se calculó la fuerza media por pata.

En el caso de la estimulación térmica, el aparato consistía en cajas individuales de plástico acrílico (17 x 11 x 14 cm) dispuestas sobre un piso de cristal elevado. Se dispuso una rata en la caja y se dejó libre para acostumbrarse durante 10 minutos. Se dirigió a continuación una fuente de radiación infrarroja móvil ($96 \pm 10 \text{ mW/cm}^2$) en primer lugar hacia la pata posterior no lesionada y a continuación hacia la lesionada, y se grabó automáticamente la latencia de retirada de la pata. Para evitar daños tisulares, la fuente de calor se apagó automáticamente después de 45 segundos.

Antes de recibir la farmacoterapia, todos los animales se sometieron a estimulación táctil de las patas posteriores y se asignaron a grupos de tratamiento basándose en la respuesta al dolor de la pata posterior lesionada.

Se estudiaron 8 ratas por grupo. Se realizó la prueba con ocultación.

Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral 60 minutos antes de la prueba y se compararon con un grupo de control con el vehículo (carmelosa (CMC) al 0,5 % en agua destilada).

Ejemplo 137

Epileptogénesis límbica en un modelo con ratones

La FMRP (proteína del síndrome del cromosoma X frágil (retraso mental)) desempeña una función crítica en la supresión de la epileptogénesis límbica y precede que la mayor susceptibilidad de los pacientes con FXS a la epilepsia es una consecuencia directa de la pérdida de un factor homeostático importante que mitiga la vulnerabilidad a una excitación neuronal excesiva.

Se realizaron experimentos de facilitación en ratones mutantes FMR1 (ratones genomanipulados por desactivación génica con una expresión reducida del mGluR5) durante la fase de luz del ciclo en ratones adultos de 12 semanas de edad.

Se implantó un electrodo bipolar trenzado en el núcleo amigdalino derecho (coordenadas: 2,9 mm lateral y 1,2 mm posterior al bregma, 4,6 mm por debajo de la duramadre) de animales sometidos a pentobarbital (60 mg/kg) como anestesia. Se dejaron 10 días para que se recuperasen los animales. Se determinó el umbral de convulsiones electroencefalográficas (EST) para cada ratón particular aplicando una cadena de 1 s de impulsos rectangulares bifásicos de 1 ms a 60 Hz a partir de 50 1A. Se realizaron estimulaciones adicionales crecientes en 10 1A a intervalos de 2 min hasta que se hubo provocado una convulsión electroencefalográfica de por lo menos 5 s. Posteriormente, se aplicaron estimulaciones a la intensidad EST una vez al día. Se observaron y registraron los EEG y las convulsiones conductuales. Se clasificó la intensidad de las manifestaciones conductuales de las convulsiones según los criterios de Racine (1972). Se define como completamente sensibilizado cuando se producen 3 convulsiones consecutivas de clase 4 o superior. Todos los procedimientos quirúrgicos y de facilitación se realizaron con ocultación del genotipo.

Los animales de control no estimulados de cada genotipo se sometieron a la implantación quirúrgica de un electrodo en el núcleo amigdalino y se manipularon idénticamente pero no se estimularon. Se confirmó la disposición de los electrodos por tinción de verde de metilo y pironina-Y. Se analizaron los datos obtenidos de los animales con los electrodos dispuestos correctamente.

Los fármacos probados se administraron mediante inyección intraperitoneal 30 minutos antes de una estimulación que provocara convulsiones de clase 5.

Ejemplo 138

Ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina

Este modelo es un modelo fiable y sólido para reproducir las lesiones de Parkinson en el encéfalo y para estudiar los efectos protectores de los fármacos.

Se sometió a ratas Sprague-Dawley (180 - 220 g) a cirugía estereotáxica para producir lesiones del sistema nigroestriatal. En cada grupo experimental, se administró a la mitad de los animales una inyección intraestriatal de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) con ácido ascórbico al 0,01 % en solución salina (animales lesionados), mientras que los animales restantes recibieron una inyección intraestriatal de ácido ascórbico al 0,01% en solución salina (animales de control). Procedimiento quirúrgico para la inyección intraestriatal unilateral de la 6-OHDA: se anestesiaron las

ratas con pentobarbital sódico (60 mg/kg, ip) y se dispusieron en un aparato estereotáxico Kopf, en el que la cabeza estaba encerrada en una posición inclinada del cráneo (-3,0 mm). Se realizó una incisión en la línea media del cuero cabelludo y un orificio circular a través del cráneo en las coordenadas adecuadas. A través del mismo, se realizó una inyección cerebral en el cuerpo estriado izquierdo utilizando una cánula de punta roma de calibre 30. Las coordenadas de la inyección estereotáxica fueron: 0,3 mm anterior y 3,0 mm lateral desde el bregma, y 5,2 mm ventral desde la superficie cortical, según el atlas de Paxinos y Watson. Las ratas lesionadas recibieron 4 µl de 2,5 mg/l de 6-OHDA / ácido ascórbico al 0,01 % (p/v), mientras que las ratas de control recibieron 4 µl de solución salina / ácido ascórbico al 0,01 % (p/v). Las inyecciones se administraron con un caudal de 0,6 µl / min y se dejó la aguja en posición durante 10 min después de la inyección antes de retirarse lentamente. Después de tapar el cráneo, se cerró la incisión y se permitió la recuperación de los animales.

Se administraron los compuestos analizados durante 14 días antes de las lesiones provocadas. La protección del compuesto analizado con respecto a la pérdida de terminales nerviosos dopaminérgicos del cuerpo estriado se valoró mediante autorradiografía con [³H]-mazindol.

Siete días después de la cirugía estereotáxica, se anestesiaron ligeramente las ratas (CO₂/O₂ : 80/20) y se decapitaron. Se extrajeron rápidamente los encéfalos y se congelaron en nitrógeno líquido. A continuación se almacenaron a -40 °C antes de seccionar.

Se utilizó un criótomo de Reichert Jung para cortar cortes frontales consecutivos de 14 µm del cuerpo estriado en nivel de 0,30 mm del bregma según el atlas de Paxinos y Watson. Se descongelaron los cortes montados en portaobjetos recubiertos con poli-L-lisina y a continuación se almacenaron a -20 °C hasta su utilización. Se utilizó la autorradiografía con [³H]-mazindol para observar los terminales nerviosos dopaminérgicos en las secciones del cuerpo estriado de los encéfalos de las ratas. Se realizaron todas las etapas de la autorradiografía a 4 °C para disminuir las uniones no específicas.

Los cortes del cuerpo estriado montados en portaobjetos se preincubaron durante 15 min en una disolución de Tris-HCl 50 mM (pH 7,9) que contenía NaCl 120 mM y KCl 5 mM. A continuación se incubaron los cortes durante 60 min con [³H]-mazindol 4 nM en una disolución de Tris-HCl 50 mM (pH 7,9) que contenía NaCl 300 mM y KCl 5 mM. Se incorporó desipramina (DMI; 300 nM) en todas las disoluciones de incubación para evitar uniones no selectivas del [³H]-mazindol en los sitios de absorción noradrenérgicos. Se utilizó nomifensina (100 µM), un inhibidor selectivo de los sitios de captación de la dopamina, para determinar las uniones no específicas. Se lavaron los cortes dos veces (2 x 3 min) en una disolución amortiguadora de incubación enfriada con hielo para eliminar el exceso de [³H]-mazindol y se secaron en una corriente de aire seco frío.

Una vez se hubieron secado, los cortes marcados radiactivamente yuxtapuestos a películas Hyperfilm-³H y se expusieron durante 21 días para permitir revelar en las películas la densidad terminal del nervio dopaminérgico del cuerpo estriado. Tras el periodo de exposición, se revelaron las películas durante 5 min en revelador de rayos X Phenisol, se lavaron brevemente en una disolución débil de baño de paro y se fijaron en un fijador de rayos X Hypam durante 10 min.

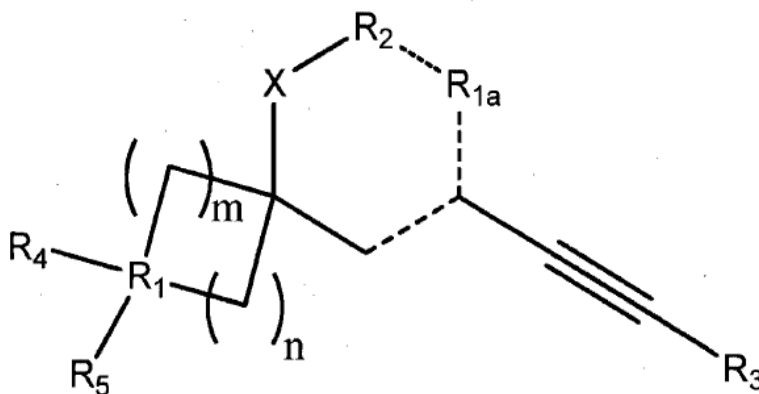
Se utilizó la densitometría asistida por ordenador para cuantificar la densidad óptica de las imágenes de las películas. Se calibró el sistema utilizando estándares [³H] de tal modo que las mediciones de densidad óptica se realizaron en nCi mm⁻². Se determinaron las uniones específicas retirando la imagen de las uniones no específicas de la de las uniones totales y se midieron en todo el cuerpo estriado.

Análisis de los datos

Se determinaron la densidad óptica media y el error estándar de la media a partir de mediciones independientes tomadas en por lo menos tres cortes frontales consecutivos del cuerpo estriado de cada animal.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula general I



en la que:

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

R₁ representa un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre;

R_{1a} representa un grupo CH, CH₂, N o NH;

R₂ representa un enlace covalente o un grupo CH o CH₂;

R₃ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo C₁-C₁₃ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 5 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S,

un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalqueno C₃-C₆ opcionalmente sustituido, cuando R₁ representa un átomo de carbono:

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N,

O y S, o un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano, o un grupo hidroxilo, mercapto, amino, carbamoilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo de la fórmula -C(=O)-R₆ en el que R₆ representa un grupo alquilo

C₁-C₆ opcionalmente sustituido o grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido; o

R₄ y R₅ representan juntos un grupo oxo o un grupo metileno opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilimino; o

R₄ y R₅ junto con R₁ representan un anillo de 4 a 6 miembros insaturado opcionalmente sustituido que comprende entre 0 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

cuando R₁ representa un átomo de oxígeno:

faltan R₄ y R₅;

cuando R₁ representa un átomo de nitrógeno:

falta uno de entre R₄ y R₅, y el otro es tal como se ha definido anteriormente;

cuando R₁ representa un átomo de azufre:

cada uno de entre R₄ y R₅, independientemente, faltan o representan un grupo oxo;

m es 1, 2 o 3;

n es 1 o 2;

cuando n es 2 o m es 2 o 3, el anillo que contiene R₁ puede estar condensado con un anillo de benceno opcionalmente sustituido; y

cada ---- representa un enlace sencillo o doble siempre que un doble enlace se extienda desde el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C y que ningún átomo de carbono del anillo presente dos dobles enlaces;

seleccionándose los sustituyentes opcionales independientemente de entre átomos de halógeno y grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquiltio

C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, dialquilsulfamoilo (C₁-C₆), alxocicarbonilo (C₁-C₆) y grupos alquilcarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), y de grupos con las fórmulas -NR*R*, -C(=O)-NR*R*, -A, -OA, -C(=O)-A, -(CH₂)_qA, -NR**A, -C(=O)-NR**A, -NR**C(=O)-A y -OC(=O)-A en las que cada R* representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, R** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, q es un número entero comprendido entre 1 y 6 y A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; estando cada grupo A opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆.

y solvatos, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que X representa un átomo de oxígeno, R_{1a} representa un átomo de nitrógeno, R₂ representa un enlace, y se extiende un doble enlace desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C-.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa un átomo de oxígeno, R_{1a} representa un grupo CH con un doble enlace que se extiende desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C=C- o un grupo CH₂ con un enlace sencillo que se extiende desde R_{1a} hasta el átomo de carbono al que se enlaza R₃-C≡C-, y R₂ representa un grupo CH₂.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₃ representa preferentemente un grupo alquilo, un grupo heteromonocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o R₃ representa un grupo de fórmula -C(=O)-R₃, en el que R₃ es tal como se define en la presente reivindicación.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₃ representa un grupo metilo, isopropilo, butilo, fenilo, 3-(t-butilo)-fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-fluofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 3-etoxifenilo, 3-etilfenilo, 2-fluofenilo, 3-fluofenilo, 4-fluofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-isopropilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-trifluometoxifenilo, 3-trifluometilfenilo, 2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluo-2-piridilo, 6-fluo-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4-trifluometil-2-piridilo, 3-piridilo, 6-fluo-3-piridilo, 2-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirazinilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo o 2-furoilo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de carbono, R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; y R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano, o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, mercapto, amino, carbamoilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o un grupo de fórmula -C(=O)-R₆ en el que R₆ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de carbono, R₄ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo 2-piridilo o 2-piridilmetilo, y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo ciano, un grupo hidroxilo o etoxicarbonilo.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de carbono, y R₄ y R₅ juntos representan un grupo oxo, metileno, difluometileno, 2-piridilmetileno, trimetileno, tetrametileno, etilendioxi, propilendioxi, oxietilo, oxipropilo, metilenoximetileno, hidroxiiimino, metoxiiimino, 1-carboxi-3-hidroxipropoxiiimino o 2-oxotetrahidrofurano-3-iloxiiimino.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de carbono, y R₄ y R₅ juntos representan un grupo de fórmula -(Y_p)- en la que p es un número entero comprendido entre 3 y 5, y cada Y representa independientemente un átomo de oxígeno o un grupo metileno opcionalmente sustituido, siempre que no existan dos partes Y adyacentes que representen átomos de oxígeno.
10. compuesto según la reivindicación 9 en el que R₄ y R₅ juntos representan un grupo de fórmula -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂-,
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de nitrógeno, R₄ representa un grupo heteromonocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, y falta R₅.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ representa un átomo de nitrógeno, R₄ representa un grupo 3-ciano-2-pirazinilo, 3-nitro-2-piridilo o 3-nitro-6-metil-2-piridilo, y falta R₅.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R₁ representa un átomo de nitrógeno.;
falta R₄, y R₅ representa un grupo alcoxicarbonilo, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo
opcionalmente sustituido, carbamoilo, diaquilcarbamoilo, N-alcoxi-N-carbamoilo o heterociclilcarbamoilo
opcionalmente sustituido.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R₁ representa un átomo de nitrógeno,
falta R₄, y R₅ representa un grupo etoxycarbonilo, 3-clorobenzoilo, 2-furoilo, 2-oxo-1-imidazolidinilcarbonilo, 3-
metilsulfonil-2-oxo-1-imidazolidinilcarbonilo, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, piperidincarbonilo, 1-
pirrolidinilcarbonilo, carbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-metoxi-N-metilcarbamoilo, N-etil-N-
isopropilcarbamoilo o 4-piridilcarbamoilo.
15. Cualquiera de los compuestos siguientes según la reivindicación 1:
- 3-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-Feniletinil-8-(3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,3
3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Tieniletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Piridiletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((4-Fluofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Furiletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)-etinil]-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((Prop-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Metilfeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Metoxifeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Cianofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Tieniletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Piridiletinilo)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-{3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-feniletinil}-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Metilbut-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((Hex-1-inil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Cianofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-(3-ciano-2-pirazinilo)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Metilfeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Clorofeniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((2-Piraciniletinil)-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-Feniletinil-8-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno,
4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-eno,
4-Feniletinil-9-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-3-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-oxo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-metilen-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-metoxiimino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-[(6-metil-2-piridil)-etinil]-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
3-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno
3-((3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
3-Feniletinil-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno,
3-((3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
3-((3-Fluofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-(2-piridilmetileno)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-((3-Clorofeniletinil)-8-hidroxi-8-(2-piridilmetil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-Feniletinil-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-Feniletinil-8-oxo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-Feniletinil-8-hidroxiimino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-Feniletinil-8-(2-oxo-3-tetrahidrofuraniloxi-imino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8-ciano-8-(2-piridil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
3-[(5-Fluo-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-[(6-Fluo-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-[(6-Fluo-3-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-((3-Nitrofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,

- 3-((3-Metoxifeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Cloro-5-fluofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Metilfeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Etoxifeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 5 3-((3-Trifluometoxifeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-t-butilfeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Cianofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Fluofeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Etilfeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 10 3-((3-Isopropilfeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-[(4-Cloro-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-[(4-Metil-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Trifluometilfeniletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-[(4-Trifluometil-2-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 15 3-[(5-Cloro-3-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((2-Furoiletinil)-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-Feniletinil-8-(1-carboxi-3-hidroxi-propoxiimino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 20 3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-1,8-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 8,8-Dióxido de 3-(3-clorofeniletinil)-1-oxa-8-tia-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,7-dioxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Metilfeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 25 3-((3-Hidroxifeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno,
 3-((3-Cianofeniletinil)-7-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.3]oct-2-eno,
 3'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 3'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-oxo-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 3'-(3-Clorofeniletinil)-2,3-dihidro-3-metoxiimino-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 30 3-((3-Clorofeniletinil)-1,9-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,9,13-trioxa-2-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-2-eno,
 3'-(6-Metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 3-((3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8,8-difluo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 35 3-((3-metilfenil-etinil)-1-oxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3-[(6-metoxi-3-piridil)-etinil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno,
 3'-(6-Metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-oxo-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 3'-(6-metil-2-piridil)-etinil]-2,3-dihidro-3-metoxiimino-4'H-espiro[indeno-1,5'-isoxazol],
 3-(3-Clorofeniletinil)-7-dimetilcarbamoil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno, 3-(3-Clorofeniletinil)-7-
 40 carbamoil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-aza-diespiro[4.1.3.1]undec-2-eno,
 3-((3-Metilfeniletinil)-1,9,13-trioxa-2-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1-oxa-2-azaespiro[4.3]oct-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,10-dioxa-2-azadispiro[4.2.3.2]tridec-2-eno;
 45 3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-8,8-difluo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-[(4-cloro-2-piridil)-etinil]-8-etoxicarbonil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3'-(3-Clorofeniletinil)-1H,4'H-espiro[isocroman-4,5'-isoxazol],
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(4-oxo-1-imidazolinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 50 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-piperidincarbonil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(3-metilsulfonil-2-oxo-1-imidazolidinilcarbonil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(N-etil-N-isopropilcarbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 55 3-((3-Clorofeniletinil)-7-(4-piridilcarbamoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-7-etoxicarbonil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-eno,
 3-[(6-Metil-2-piridil)-etinil]-8,8-difluo-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1,7-dioxa-2-azaespiro[4.3]oct-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 60 3-((3-Clorofeniletinil)-8-difluometileno-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-(2-furoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-dietilcarbamoil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 65 3-((3-Clorofeniletinil)-8-(3-clorobenzoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-etoxicarbonil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,

3-((3-Clorofeniletinil)-8-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-dimetilcarbamoil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno,
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-(t-butoxicarbonil)-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,4]non-2-eno o
 3-((3-Clorofeniletinil)-8-etoxicarbonil-6-metoxi-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,4]non-2-eno, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

- 16.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o solvato, hidrato, enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable.