

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 658**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2010 E 10743065 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2454252**

54 Título: **Compuestos de espiro amino adecuados para el tratamiento de (entre otros) los trastornos del sueño y la adicción de fármacos**

30 Prioridad:

15.07.2009 EP 09425285

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

10.06.2015

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 3
20900 Monza (MB), IT**

72 Inventor/es:

**STASI, LUIGI, PIERO y
ROVATI, LUCIO**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 537 658 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

Compuestos de espiro amino adecuados para el tratamiento de (entre otros) los trastornos del sueño y la adicción de fármacos

5

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a compuestos espiroamínicos novedosos con actividad antagonista de la orexina 1.

10 [0002] La invención se refiere también a un proceso para la preparación de dichos compuestos, de las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (VI) y su uso como antagonistas del receptor de la orexina 1.

Antecedentes de la invención

15

[0003] Las orexinas son neuropéptidos descubiertos en 1998 por dos grupos de investigación. La orexina A es un péptido de 33 ácidos amínicos mientras que la orexina B es un péptido de 28 ácidos amínicos. Las orexinas se secretan desde un grupo discreto de neuronas del hipotálamo lateral y se unen a receptores acoplados en G, concretamente OX1 y OX2. El receptor de la orexina 1 (OX1) se une selectivamente a la orexina A, mientras que el receptor de la orexina 2 (OX2) se une a la orexina A y la orexina B.

20

[0004] Las orexinas son conocidas por estimular el consumo de alimentos en ratas, sugiriendo de esta forma su papel como moduladores en los mecanismos de captación de alimentos.

25 [0005] Además, se ha mostrado que las orexinas regulan la arquitectura del sueño, convirtiéndolas de esta manera en una novedosa solución para la narcolepsia, como tratamiento para el insomnio y otros trastornos del sueño. Se ha mostrado recientemente que las orexinas están implicadas en los mecanismos de adicción, de esta manera, sus modulaciones harán posible el tratamiento de los trastornos compulsivos y las adicciones a fármacos. Los receptores de las orexinas están localizados en el cerebro de los mamíferos

30

[0006] En la solicitud de patente internacional WO2009/016560 se han descrito derivados de trans-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano como una serie de antagonistas de la orexina.

35 [0007] Se han descrito derivados novedosos de pirrolidina y piperidina en el documento WO2009/040730, se han descrito derivados de amina N-aróil cíclica en la solicitud de patente internacional WO02/090355 y compuestos de piperazina y compuestos de piperazina en el documento WO03/051873, siendo todas ellas estructuras novedosas propuestas como antagonistas de los receptores de la orexina.

40 [0008] Se ha descrito una serie de derivados de N-aróilamina cíclica en la solicitud de patente internacional WO2004/026866 como antagonistas no peptídicos de los receptores de la orexina humana. En particular, se han ensayado 43 compuestos de piperidina, en los que la posición beta del nitrógeno se ha sustituido con hidrógeno o grupos metilo, para determinar sus actividades frente a los receptores OX1 y OX2.

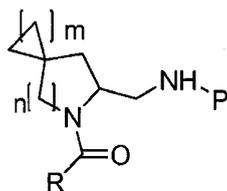
45 [0009] Los documentos describen compuestos con actividad en ambos receptores.

[0010] El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos con actividad selectiva en el receptor de la orexina 1.

Sumario de la invención

50

[0011] El objeto de la invención se ha logrado mediante un compuesto espiro-amino de Fórmula (VI):



VI

(VI)

55 en la que

m es 1 o 2 o 3

n es 1 o 2,

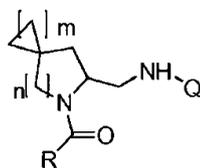
R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

P es un sustituyente Q o COQ, en el que Q es un grupo seleccionado entre fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi; metilcarboxi

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

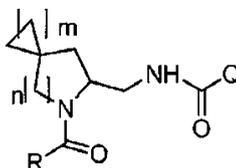
15 **[0012]** En esta invención, pueden existir compuestos de Fórmula (VI) como enantiómeros R y S y como una mezcla racémica. Esta invención incluye en su alcance de protección todos los isómeros y mezclas racémicas posibles. Siempre que puedan estar presentes centros simétricos adicionales, esta invención incluye también todos los posibles diastereoisómeros y mezclas relativas.

20 **[0013]** En una primera realización, en el compuesto espiro-amino de Fórmula (VI), P es Q. Este es un compuesto de Fórmula (VIa):



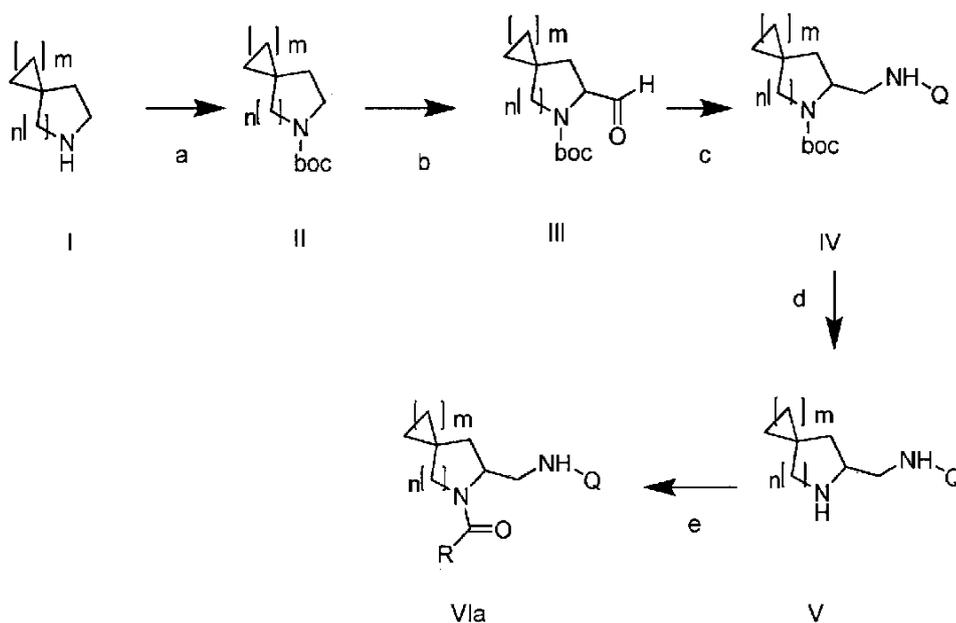
VIa

25 **[0014]** En una segunda realización, en el compuesto espiro-amino de Fórmula (VI), P es COQ. Este es un compuesto de Fórmula (VIb):



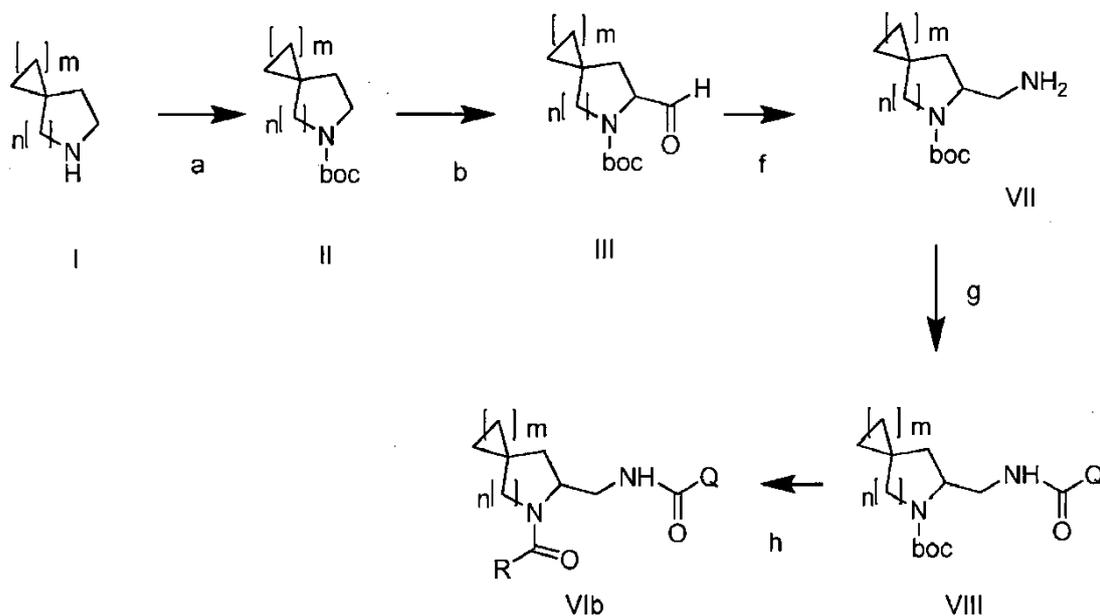
VIb

30 **[0015]** Un aspecto adicional de esta invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VIa) que comprende las siguientes etapas representadas en el siguiente esquema:



- a) proteger un compuesto de Fórmula (I) con un grupo protector BOC para obtener un compuesto de Fórmula (II);
 b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con bases fuertes y dimetilformamida, obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (III);
 c) añadir una amina de Fórmula Q-NH₂, en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi en presencia de un agente reductor para obtener un compuesto de Fórmula (IV);
 d) escindir el grupo BOC del compuesto de Fórmula (IV) para obtener un compuesto de Fórmula (V);
 e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V) con RCOOH en presencia de reactivos de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes RCOCl en presencia de una base, en la que R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalcoxi (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno.

20 **[0016]** En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VIb) que comprende las siguientes etapas representadas en el siguiente esquema:



a) proteger un compuesto de Fórmula (I) con un grupo protector BOC para obtener un compuesto de Fórmula (II);
 b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con bases fuertes y dimetilformamida, obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (III);

f) hacer una aminación reductora del compuesto de Fórmula (III) para obtener una amina de Fórmula (VII);

g) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) con QCOOH en presencia de reactivos de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes QCOCI en presencia de una base para obtener la amida de Fórmula (VIII), en la que Q es un grupo seleccionado entre fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi;

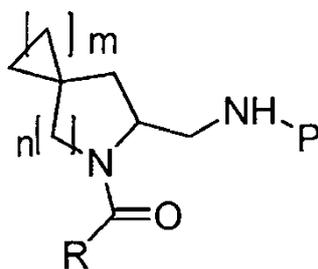
h) escindir el grupo BOC del compuesto de Fórmula (VIII) y hacerlo reaccionar con RCOOH en presencia de reactivos de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes RCOCl en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula VIb, en la que R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

[0017] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (VI), preferentemente (VIa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0018] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (VI) como medicamento, en particular se refiere a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías en las que se necesite un antagonista del antagonista OX1, tales como, el tratamiento de la obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, drogodependencia, esquizofrenia.

Descripción detallada de la invención

[0019] La invención se refiere de este modo a un compuesto espiro-amino de Fórmula (VI):



VI

(VI)

en la que

m es 1 o 2 o 3

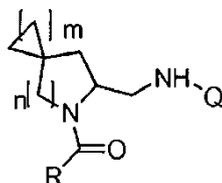
n es 1 o 2,

R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno;

P es un sustituyente Q o COQ, en el que Q es un grupo seleccionado entre fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0020] En una primera realización, en el compuesto espiro-amino de Fórmula (VI), P es Q. Este es un compuesto de Fórmula (VIa):



VIa

5

[0021] En esta realización, preferentemente n es 2 y m es 1.

[0022] Una realización preferida de la primera realización de la invención se refiere a un compuesto de anillo de piperidina con un anillo espiro de 3 átomos de carbono gamma con respecto al átomo de nitrógeno. R es preferentemente un fenilo o un anillo heterocíclico.

10

[0023] Mas preferentemente, cuando R es un anillo heterocíclico, este es un anillo de tiazol, incluso más preferentemente un anillo de tiazol sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, fenilo, fenilo sustituido con uno o más halógenos.

15

[0024] Más preferentemente, cuando R es fenilo, es un fenilo sustituido con un grupo seleccionado entre ciclopropil-alkiloxi (C₁-C₃), triazolilo, pirimidilo.

[0025] Preferentemente, Q es un anillo de piridilo, incluso más preferentemente, un piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en trifluorometilo, carboxi, metilcarboxi metilo y halógeno.

20

[0026] Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

25 5-cloro-2-(((6-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-5-il)metil)amino)benzoato de metilo
 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona
 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanona
 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 30 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona
 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (5-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 35 (7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (R)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (R)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (R)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (R)-(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 40 (S)-(2,5-diclorofenil)(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 45 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((4,6-difluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirazin-2-il)fenil)metanona
 50 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(piridin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 55 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(piridin-2-il)fenil)metanona

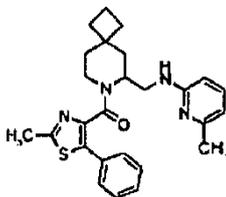
- (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(piridin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 5 (S)-(5-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 10 (S)-(5-(((6-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-
 metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-
 metanona
 15 (S)-(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 20 (7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona
 (S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona
 (S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

25 **[0027]** En una primera realización de la invención, cuando m=2, n es preferentemente igual a 2.

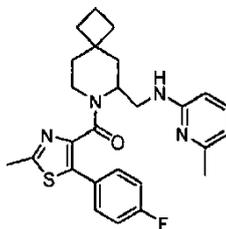
[0028] En esta realización,

- Q se selecciona preferentemente entre piridilo, piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado entre alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, halógeno; y
- 30 – R se selecciona entre fenilo y un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C₁-C₃), pirimidilo, tiazolilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

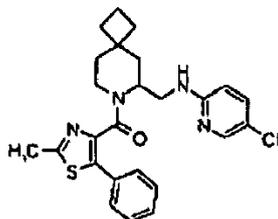
35 **[0029]** Los compuestos preferidos cuando m = 2, son:



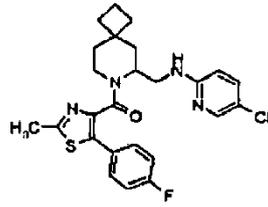
(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



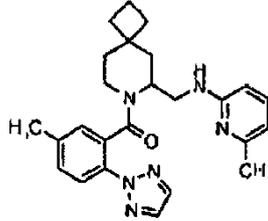
40 (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



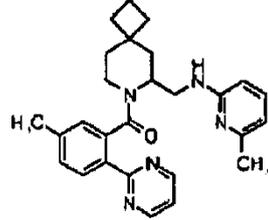
45 (6-((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



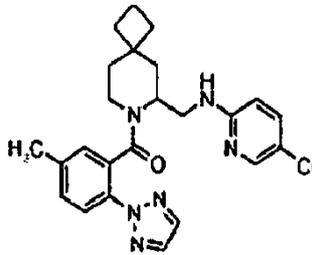
5 (6-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



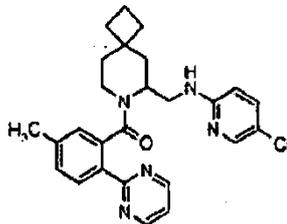
(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



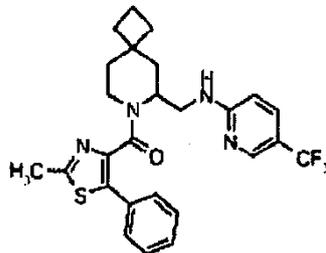
10 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



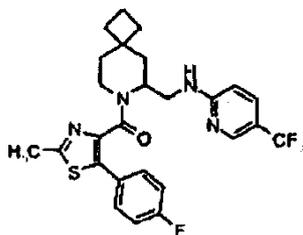
15 (6-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



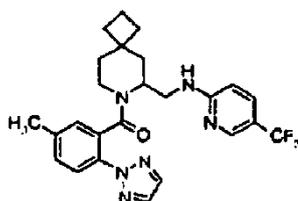
20 (6-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona



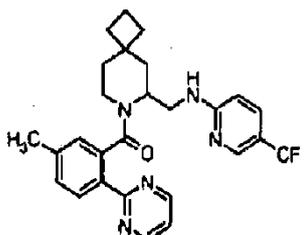
(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



5 (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



10 (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona



(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)metanona

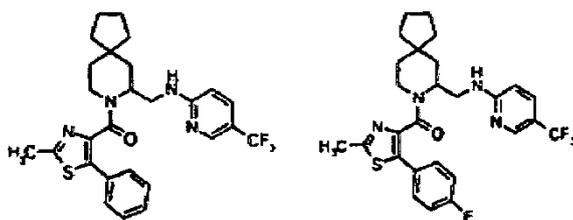
15 **[0030]** Cuando $m = 3$, n es preferentemente igual a 2.

[0031] En esta realización:

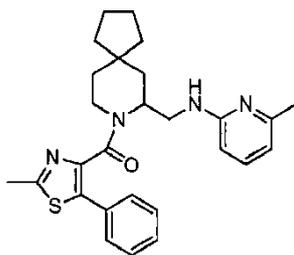
- Q se selecciona preferentemente entre piridilo, piridilo sustituido con trifluorometilo; piridilo sustituido con alquilo (C_1-C_3)
- R se selecciona preferentemente entre fenilo y un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal R sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_3), halógeno, pirimidilo, tiazolilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

25 **[0032]** Más preferentemente, Q es piridilo sustituido con trifluorometilo o piridilo sustituido con alquilo (C_1-C_3) y R es un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados entre S, O y N, aún más preferentemente, tiazolilo, estando tal R sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_3) y halógeno.

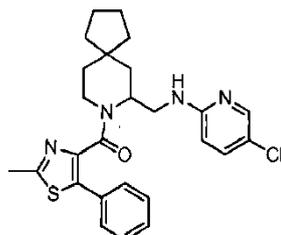
30 **[0033]** Los compuestos preferidos cuando $m = 3$ son:



35 (2-metil-5-p-toliltiazol-4-il)(7-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona
 (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(7-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona

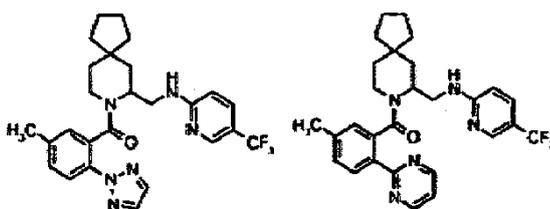


(±)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona



5

(±)(7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



10

(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(7-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(7-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona

[0034] Cuando n = 1, m es preferentemente igual a 1.

15

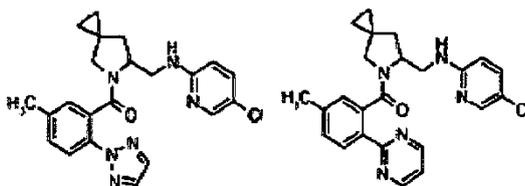
[0035] En esta realización:

- Q se selecciona preferentemente entre piridilo, piridilo sustituido con uno o más halógenos. piridilo sustituido con alquilo (C₁-C₃);
- R se selecciona preferentemente entre fenilo y un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende dos o tres heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal R sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₃), halógeno, pirimidilo, tiazolilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

[0036] Más preferentemente, Q es piridilo sustituido con uno o más halógenos; piridilo sustituido con alquilo (C₁-C₃) y R es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₃) y un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

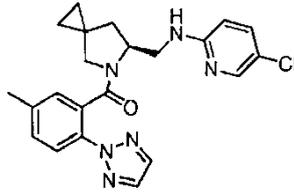
[0037] Los compuestos preferidos cuando m = 1, son:

30



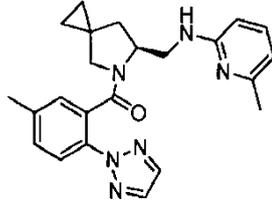
(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]eptan-5-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]eptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;

35



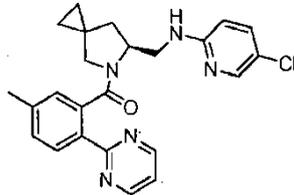
S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

5



S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona

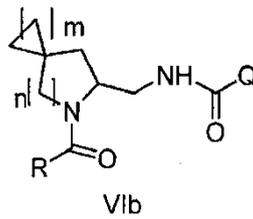
10



S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

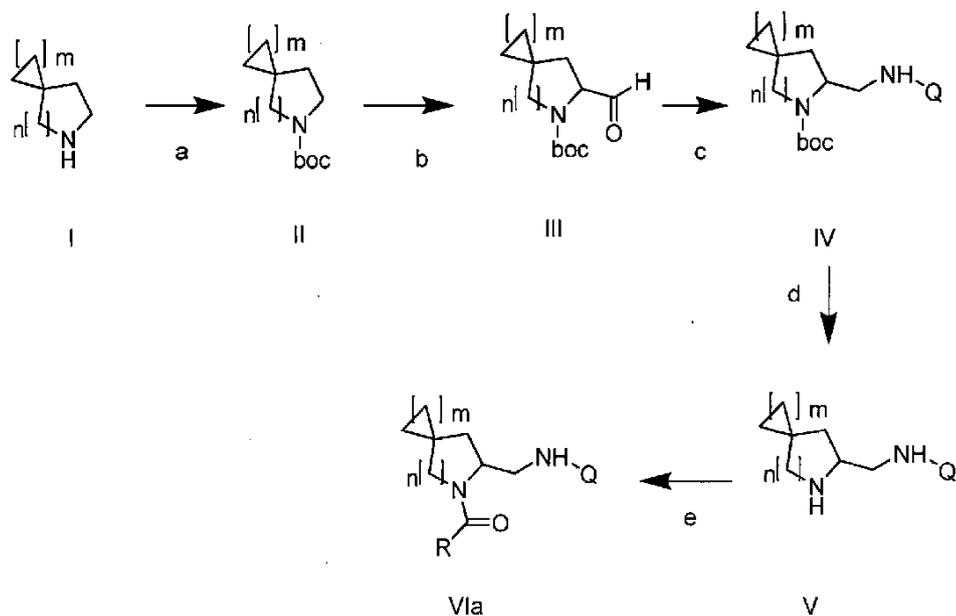
[0038] En una segunda realización, en el compuesto espiro-amino de Fórmula (VI), P es COQ. Este es un compuesto de Fórmula (VIb):

15



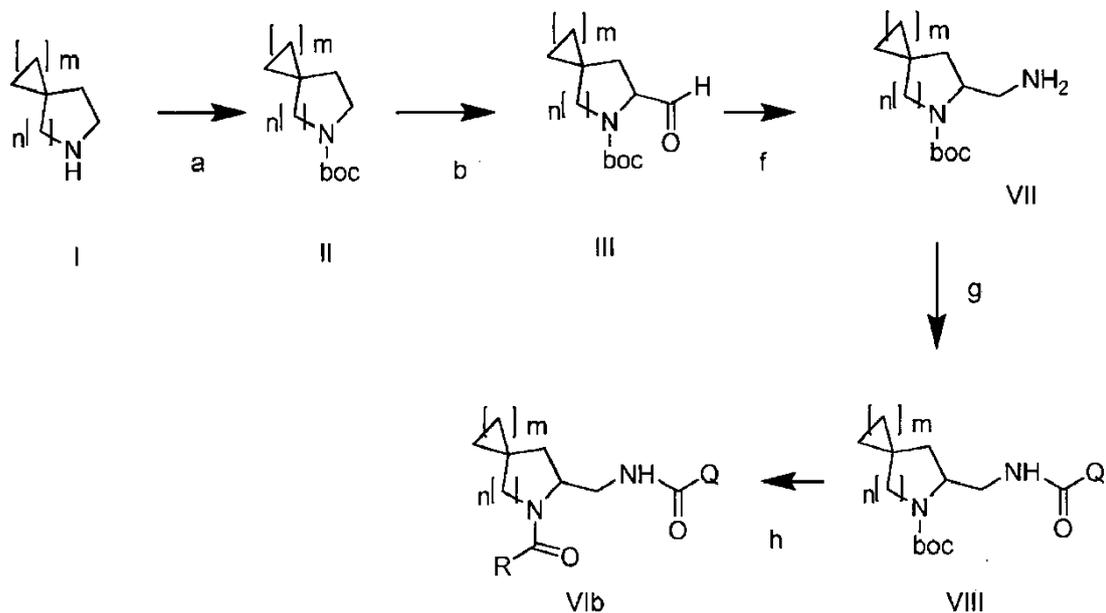
[0039] La invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VIa) que comprende las siguientes etapas representadas en el siguiente esquema:

20



- a) proteger un compuesto de Fórmula (I) con un grupo protector BOC para obtener un compuesto de Fórmula (II);
- b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con bases fuertes y dimetilformamida, obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (III);
- c) añadir una amina de Fórmula Q-NH₂, en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi, en presencia de un agente reductor para obtener un compuesto de Fórmula (IV);
- d) escindir el grupo BOC del compuesto de Fórmula (IV) para obtener un compuesto de Fórmula (V);
- e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V) con RCOOH en presencia de agentes de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes RCOCl en presencia de una base, en el que R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquiloxi (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

20 **[0040]** Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VIb) que comprende las siguientes etapas representadas en el siguiente esquema:



a) proteger un compuesto de Fórmula (I) con un grupo protector BOC para obtener un compuesto de Fórmula (II);
 b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con bases fuertes y dimetilformamida, obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (III);

f) hacer una aminación reductora del compuesto de Fórmula (III) para obtener una amina de Fórmula (VII);

g) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) con QCOOH en presencia de reactivos de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes QCOCI en presencia de una base para obtener la amida de Fórmula (VIII), en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi;

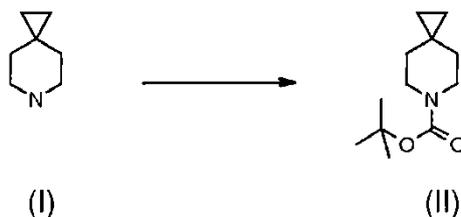
h) escindir el grupo BOC del compuesto de Fórmula (VIII) y hacerlo reaccionar con RCOOH en presencia de reactivos de acoplamiento o con los cloruros de acilo correspondientes RCOCl en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula VIb, en la que R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

[0041] Los compuestos de Fórmula (I) de la etapa a) están disponibles en el mercado y/o se describen en la bibliografía. En la etapa (b), podría usarse sec-BuLi entre bases fuertes.

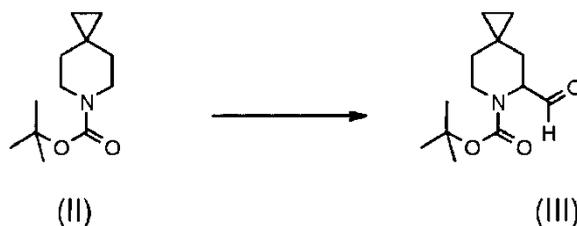
[0042] En la realización más preferida, la invención se refiere a compuestos de piperidina con un anillo espiro de tres átomos de carbono.

[0043] Un objeto adicional de la invención, es también la preparación de compuestos de Fórmula VIa, en la que m = 1 y n = 2, comprendiendo las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con dicarbonato de *tert*-butilo en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula (II);

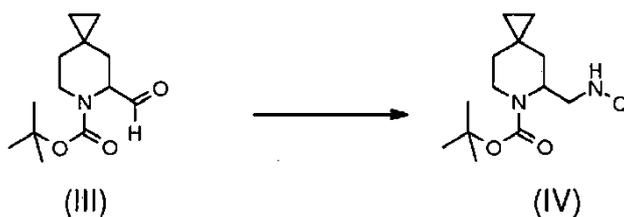


b) hacer reaccionar compuestos de Fórmula (II) con una base fuerte y dimetilformamida; para dar un compuesto de Fórmula (III)



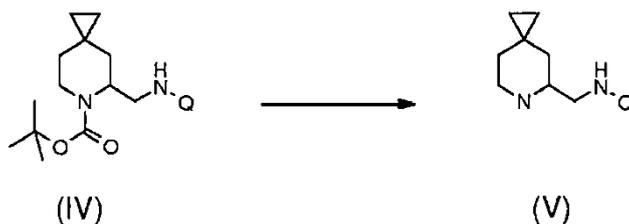
o hacer reaccionar compuestos de Fórmula (II) con una base y N,N,N'-tetrametiletilendiamina a -60 °C en un disolvente orgánico y después con dimetilformamida a -78 °C;

c) hacer reaccionar compuestos de Fórmula (III) con compuestos de Fórmula Q-NH₂, usando un agente reductor en un disolvente orgánico durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente para dar compuestos de Fórmula (IV), en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando tal Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi;



d) hacer reaccionar compuestos de Fórmula (IV) con ácido trifluoroacético en un orgánico adecuado durante aproximadamente 4 horas para dar compuestos de Fórmula (V);

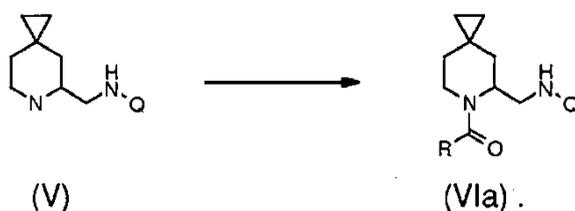
5



e) hacer reaccionar compuestos de Fórmula (V) con compuestos de fórmula RCOOH usando un agente de condensación adecuado y una base en un disolvente orgánico durante aproximadamente 18 horas para dar compuestos de Fórmula (VIa), en la que R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno

10

15



[0044] El proceso para la preparación de compuestos de Fórmula VIa, en la que m = 1 y n = 2 prevé preferentemente el uso de diclorometano como disolvente orgánico en la etapa d) y NaBH(OAc)₃ en dicloroetano en la etapa c).

20

[0045] El agente de acoplamiento preferido en la etapa e) es hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il) N,N,N',N'-tetrametiluronio, diisopropietilamina como base, dimetilformamida/diclorometano como disolventes.

25

[0046] De acuerdo con la invención, los compuestos se obtienen utilizando un proceso sencillo, fácil de escalar y que evita etapas de preparación prolongadas y caras, obteniendo altos rendimientos de un compuesto estable de calidad farmacéutica.

[0047] Los compuestos de la invención como tales o una de sus sales farmacéuticamente aceptables podrían utilizarse en medicina, en particular como antagonistas del receptor de la Orexina 1.

30

[0048] Podrían utilizarse junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas. El término "transportador farmacéuticamente aceptable" significa disolventes, agentes transportadores, agentes diluyentes y similares que se utilizan en la administración de compuestos de la invención.

35

[0049] Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, tópica o transdérmica. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral serán convenientemente unidades discretas tales como comprimidos, cápsulas, sellos, polvos o aglomerados, o como una suspensión líquida.

40

[0050] Los comprimidos pueden incluir también excipientes adecuados utilizados de forma rutinaria en el campo farmacéutico tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico, manitol. Las composiciones para la administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones estériles.

5 **[0051]** Las composiciones para la administración tópica pueden formularse convenientemente como cremas, pastas, aceites, pomadas, emulsiones, espumas, geles, gotas, soluciones para pulverización y parches transdérmicos.

10 **[0052]** Los compuestos para la invención podrían utilizarse para fabricar un medicamento para el tratamiento de patologías que requieren el uso de un antagonista del receptor OX1, tales como el tratamiento de la obesidad y los trastornos del sueño, trastornos compulsivos, farmacodependencias y alcoholemia, esquizofrenia.

15 **[0053]** La invención se detallará ahora por medio de los siguientes ejemplos que se refieren a la preparación de algún compuesto de la invención y para la evaluación de su actividad frente al receptor OX1 y un OX2 receptor.

20 **[0054]** En el procedimiento que sigue, tras los materiales de partida, se proporciona normalmente referencia a una descripción. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir de la descripción citada. La estereoquímica de los Ejemplos se ha asignado sobre la asunción de que se retengan los centros de configuración absoluta.

25 **[0055]** Los reactivos utilizados en los siguientes ejemplos estuvieron comercialmente disponibles de diversos suministradores (por ejemplo Sigma-Aldrich, Acros o Apollo scientific) y se usaron sin purificaciones adicionales. Se utilizaron los disolventes en forma seca. La reacción en un entorno anhidro se desarrolló a una presión positiva de N₂ seco.

[0056] Las reacciones de microondas se desarrollaron en un equipo Biotage Initiator 2.5.

30 **[0057]** Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se notificaron los desplazamientos químicos en ppm (δ) utilizando la línea del disolvente residual como patrón interno. Se designaron los modelos de descomposición como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; b, señal amplia. Cuando se detectó más de un conformador, se notificaron usualmente los desplazamientos químicos del más abundante.

35 **[0058]** Se obtuvieron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro clásico Ion Trap Thermo LCQ, funcionando en modo de ionización positivo EN(+) y negativo EN(-).

40 **[0059]** Los espectros de HPLC se realizaron usando un aparato Waters Alliance 2965 y un detector UV-Vis Waters 2996. El método cromatográfico (usando Phenomenex Luna C18, 150*4,6, 5 μ) fue el siguiente: 35 min de elusión a 30 °C, fase móvil compuesta de diferentes mezclas de acetonitrilo/metanol/KH₂PO₄ (20 mM, pH 2,5), caudal de 0,6 ml/min.

45 **[0060]** Los espectros de HPLC para las determinaciones de la pureza quiral se realizaron usando un aparato Agilent 1200 y un detector UV DAD G1315D. El método cromatográfico (usando un Phenomenex LUX 5u celulosa-1, 250*4,6 mm) fue el siguiente: 30 min de elusión a 30 °C, fase móvil n-hexano al 90 %, etanol al 10 % + DEA al 0,1 %, caudal de 0,5 ml/min.

[0061] Los espectros UPLC se realizaron en un instrumento Waters Acquity UPLC-SQD usando una columna Acquity UPLC-BEH C18 (1,7 μM, 50 x 2,1 mm).

50 **[0062]** Las purificaciones por medio de HPLC preparativa quiral se realizaron usando un aparato LC-8A Cromatógrafo Líquido Preparativo Shimadzu y un detector UV SPD-20A. Los métodos cromatográficos (usando un Phenomenex LUX 5u celulosa-1, AXIA 250*21,20 mm) fueron los siguientes:

A: fase móvil n-hexano al 90 %, etanol al 10 % + DEA al 0,1 %, caudal de 10 ml/min.

55 B: fase móvil n-hexano al 60 %, etanol al 40 % + DEA al 0,1 %, caudal de 10 ml/min.

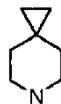
C: fase móvil n-hexano al 93 %, isopropanol al 7 % + DEA al 0,1 %, caudal de 10 ml/min.

D: fase móvil n-hexano al 95 %, isopropanol al 5 % + DEA al 0,1 %, caudal de 10 ml/min.

60 E: fase móvil n-hexano al 80 %, etanol al 20 % + DEA al 0,1 %, caudal de 10 ml/min. Se realizó cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gel de sílice malla 230-400 (suministrada por MerckAG Darmstadt, Alemania); en una diversidad de preparaciones, se realizaron sistemas cromatográficos ultrarrápidos automáticos de Biotage (sistemas Sp1 e Isolera), usando cartuchos de sílice de Biotage.

[0063] Se realizó cromatografía de capa fina usando placas de TLC Merck Kieselgel 60F-254, visualizada con luz UV, solución acuosa de permanganato, vapores de yodo.

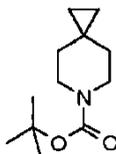
65

Ejemplo 1: preparación del intermedio 1: Bromhidrato de 6-azaespiro[2,5]octano**[0064]**

5

[0065] Se disolvió 6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de bencilo (9 g, 36 mmol), cuya preparación se ha descrito, por ejemplo en el documento WO2008084300, en HBr al 35 % en AcOH (10 ml) a 0 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. La solución se trató con 200 ml de hexano. Después de haber decantado el disolvente, se añadieron 80 ml de Et₂O. El sólido obtenido se filtró, se lavó con éter y hexano (50 ml), después se secó al vacío para obtener 6,3 g del intermedio 1 (sólido cremoso de color blanco).

10

EM (IEN) m/z: 112 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (m, 2H) 3,07 (m, 4H), 1,50-1,54 (m, 4H); 0,38 (s, 4H).15 Ejemplo 2: preparación del intermedio 2: 6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo**[0066]**

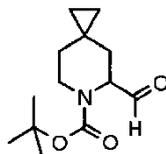
20

[0067] A una suspensión de bromhidrato de 6-azaespiro[2,5]octano (Intermedio 1, 3,4 g, 17,6 mmol) en diclorometano (50 ml), que se había enfriado a 0 °C, se le añadió trietilamina (5,14 ml, 3,9 mmol), después se añadió una solución de dicarbonato de *tert*-butilo (4,24 g, 19,4 mmol) en diclorometano (20 ml) en 20 minutos. La solución transparente se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió diclorometano (50 ml) y la solución orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), HCl 0,5 N (20 ml) y después con agua (2 x 20 ml). El disolvente orgánico se anhidrificó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 3,7 g del intermedio 2 (sólido de color amarillo claro).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 3,43 (m, 4H); 1,46 (s, 9H) 1,32 (m, 4H); 0,32 (s, 4H).Ejemplo 3: preparación del intermedio 3: (±) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo

30

[0068]

35

[0069] Se enfrió a -60 °C 6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 1 g, 4,73 mmol) disuelto en 20 ml de Et₂O, después se añadieron N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,71 ml, 4,73 mmol) y secBuLi 1,4 M en hexano (4,05 ml, 5,68 mmol). Después de 10 minutos a -60 °C, la temperatura se incrementó a -20 °C durante 30 minutos, después la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió dimetilformamida (0,55 ml, 7,09 mmol, disuelta en 5 ml de Et₂O). Después de 30 minutos, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NH₄Cl (8 ml), después se dejó que la reacción alcance temperatura ambiente. La reacción se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml), el disolvente orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 95/5 a 85/15). Se obtuvo (±) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg).

40

EM (IEN) m/z = 262 (M+Na)⁺.

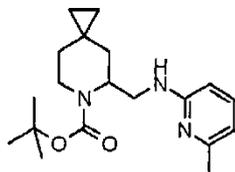
45

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 9,65 (s, 1H) 4,61 (m, 1H) 4,02 (m, 1H) 3,10 (m, 1H) 2,08 (m, 1H) 1,80 (m, 1H) 1,51 (m, 1H) 1,49 (s, 9H) 0,88 (m, 1H) 0,35-0,42 (m, 4H).

Ejemplo 4: preparación del intermedio 4: (±) 5-((6-metilpiridin-2-ilamino) metil)-6-azaespiro [2,5] octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

[0070]

5

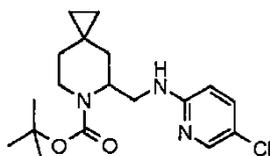


[0071] Se disolvió (±) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3, 400 mg, 1,67 mmol) en dicloroetano (5 ml), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y 2-amino-6-picolina (217 mg, 2,0 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (560 mg, 2,63 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; lo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/2 a 1/1). Se obtuvieron 360 mg del intermedio 4 en forma de aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 354 [M+Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,32 (m, 1H) 6,44 (d, 1H) 6,24 (d, 1H) 4,65 (m, 1H) 4,55 (m, 1H) 4,10 (m, 1H) 3,37 (m, 1H) 3,05 (m, 1H) 2,37 (s, 3H) 1,8-2,1 (m, 2H) 1,49 (s, 9H) 1,15 (m, 1H) 0,85 (m, H) 0,25-0,48 (m, 4H).

Ejemplo 5: preparación del intermedio 5: (±) 5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

20

[0072]

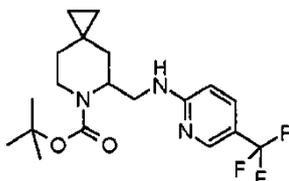


[0073] Se disolvió (±) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3, 450 mg, 1,88 mmol) en dicloroetano (5 ml), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y 2-amino-5-cloropiridina (290 mg, 2,25 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3,0 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando Éter de petróleo/Acetato de etilo = 8/2. Se obtuvieron 240 mg del intermedio 5 en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 8,03 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 6,33 (d, 1H) 4,7 (m, 1H) 4,57 (m, 1H) 4,13 (m, 1H) 3,85 (m, 1H) 3,36 (m, 1H) 2,99 (m, 1H) 2,16 (m, 1H) 1,88-1,95 (m, 1H) 1,42 (s, 9H) 0,99 (m, 1H) 0,82 (m, H) 0,45-0,50 (m, 2H) 0,28-0,32 (m, 2H).

Ejemplo 6: preparación del intermedio 6: (±) 5-((5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

[0074]

40

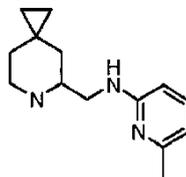


[0075] Se disolvió (±) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3, 450 mg, 1,88 mmol) en dicloroetano (5 ml), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y 2-amino 5-trifluorometilpiridina (365 mg, 2,25 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3,0 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano a diclorometano/Acetato de etilo = 95/5). Se obtuvieron 200 mg del intermedio 6 en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 408 [M+Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 8,35 (s, 1H) 7,6 (d, 1H) 6,5 (d, 1H) 5,85 (m, 1H) 5,40 (d, 1H) 5,15 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 3,51

(m, 1H) 2,25-2,45 (m, 2H) 1,40-1,75 (m, 10H) 0,3-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 7: preparación del intermedio 7: (±) N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-6-metilpiridin-2-amina

5 **[0076]**



10 **[0077]** Se disolvió (±) 5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 4, 350 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH = 8/2). Se obtuvieron 65 mg del Intermedio 7 en forma de un aceite de color amarillo claro.

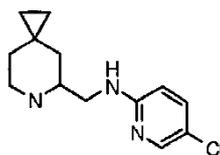
15 EM (IEN) m/z: 232 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,32 (m, 1H) 6,46 (d, 1H) 6,32 (d, 1H) 5,75 (m, 1H) 3,45-3,65 (m, 4H) 3,05 (m, 1H) 2,42 (s, 3H) 2,06-2,18 (m, 1H) 1,0-1,29 (m, 2H) 0,36-0,52 (m, 4H).

Ejemplo 8: preparación del intermedio 8: (±) N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5- cloropiridin -2-amina

20

[0078]



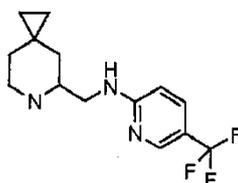
25 **[0079]** Se disolvió (±) 5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 5, 240 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH = 9/1). Se obtuvieron 150 mg del Intermedio 8 en forma de un aceite de color amarillo claro.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,96 (d, 1H) 7,30 (m, 1H) 6,42 (d, 1H) 6,25 (m, 1H) 3,74 (m, 1H) 3,37-3,55 (m, 3H) 2,93 (m, 1H) 2,20 (m, 1H) 2,0-2,66 (m, 1H) 1,20 (m, 1H) 1,04 (m, 1H) 0,42-0,58 (m, 4H).

Ejemplo 9: preparación del intermedio 9: (±) N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

35 **[0080]**



40

[0081] Se disolvió (±) 5-((5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 5, 200 mg, 0,520 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 18 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH = 9/1). Se obtuvieron 60 mg del intermedio 9 en forma de aceite de color amarillo claro.

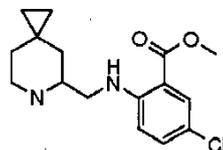
45

EM (IEN) m/z: 286 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 10: preparación del intermedio 10: 2-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetilamino)-5-clorobenzoato de metilo

[0082]



5

[0083] A una solución de (\pm) 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 3) (160 mg, 0,669 mmol) en dicloroetano (10 ml), se le añadieron 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (149 mg, 0,802 mmol) y AcOH glacial (0,191 ml, 3,343 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (227 mg, 1,070 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2x). La fase orgánica se separó en cartuchos separadores y se evaporó. El residuo obtenido (273 mg, 0,669 mmol) se disolvió en una mezcla 3:1 de ácido trifluoroacético:diclorometano (1,2:0,4 ml), mediante refrigeración en un baño con hielo. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron, después el residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2x). Después de la evaporación de la fase orgánica, el residuo se purificó mediante un cartucho SPE-Si (5 g), eluyendo con una mezcla de diclorometano:MeOH (de diclorometano a 95:5 de diclorometano:MeOH). Se obtuvieron 78 mg del intermedio 10.

10

15

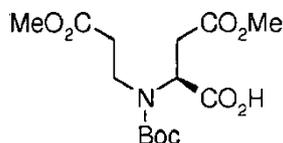
20

RMN ¹H: (CDCl₃) δ ppm 7,87-7,86 (d, 2H), 7,3-7,27 (dd, 1H), 6,68-6,66 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,06-3,0 (m, 1H), 2,86-2,79 (dt, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,98-1,91 (dt, 1H), 1,78-1,72 (t, 1H), 0,97-0,93 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H), 0,41-0,35 (m, 2H), 0,32-0,28 (m, 2H)

Ejemplo 11: Preparación del intermedio 12: 4-metil éster del ácido (S)-2-[*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxicarbonil-etil)-amino]-succínico

25

[0084]



30

[0085] A una solución de clorhidrato de 4-metil éster del ácido (S)-2-amino-succínico (intermedio 11, 250 g, 1,36 mol) en agua (600 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió trietilamina (474 ml, 3,4 mol) y acrilato de metilo (368 ml, 4,09 mol). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a temperatura ambiente. Después de lavar con éter de petróleo (2 x 2 l), se añadieron *tert*-butanol (200 ml) y Boc₂O (370 g, 1,70 mol) y se continuó agitando vigorosamente durante 16 horas. La mezcla se lavó con éter de petróleo (2 x 2 l). La solución acuosa se enfrió a 0 °C y el valor de pH se ajustó a 3,0 con HCl concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (1 l), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar 420 g (rendimiento: 92 %) de 4-metil éster del ácido (S)-2-[*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxicarbonil-etil)-amino]-succínico.

35

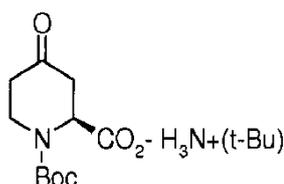
40

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 5,45 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,57-2,90 (m, 3H), 1,43 (s, 9H)

Ejemplo 12: Preparación del intermedio 13: Sal *tert*-butilamina del éster 1-*tert*-butilo del ácido (S)-4-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico

[0086]

45

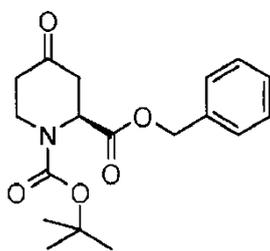


[0087] A una solución de 4-metil éster del ácido (S)-2-[*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxicarbonil-etil)-amino]-succínico (intermedio 12, 420 g, 1,35 mol) en THF (2 l) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a 0 °C, se le añadió

NaOMe/MeOH (1,5 l, 2,7 M) en media hora. La solución de color amarillo resultante se agitó a 85 °C durante 3 horas (después de 1 hora, se obtuvo una suspensión). El THF (1,5 l) se retiró por destilación a presión reducida y se añadió agua (2 l). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 20 horas. La mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 1 l). La solución acuosa se enfrió a 0 °C y el valor de pH se ajustó a 2,5 con HCl concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (1 l), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió con agitación *tert*-butilamina (145 ml, 1,35 mol). El sólido de color amarillo se recogió por filtración y se secó, después se hirvió en alcohol isopropílico (1,5 l). La suspensión se enfrió a 5 °C y se recogió por filtración para dar 180 g del intermedio 3 (sólido de color blanco claro, rendimiento: 45 %).
 RMN ¹H (D₂O) δ (ppm) 8,94 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)
 [α]_D²⁵ -14,4 (c1,0, H₂O)

Ejemplo 13: Preparación del intermedio 14: 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico

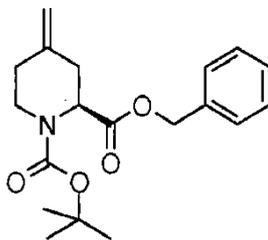
15 [0088]



[0089] A una suspensión de sal *tert*-butilamina de 1-*tert*-butil éster del ácido (S)-4-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico (intermedio 13, 300 g, 0,95 mol) en acetato de etilo (2,5 l) agitada a 0 °C, se le añadió lentamente HCl acuoso saturado 0,5 N (3 l) con NaCl. Después de observarse la disolución completa, la fase orgánica se decantó y se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para producir 200 g de derivado de ácido. A una solución de derivado de ácido (200 g, 0,82 mol) en diclorometano anhidro (1,5 l) se le añadió alcohol bencílico (88,9 g, 0,82 mol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida (186 g, 0,91 mol), 4-dimetilaminopiridina (11 g, 0,09 mol) a 0 °C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró y la fase líquida se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro (210 g), rendimiento: 73 %.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,34-7,41 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,45 (d, 9H)

Ejemplo 14: Preparación del intermedio 15: 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-metilen-piperidin-1,2-dicarboxílico

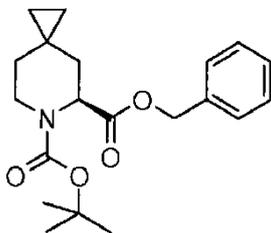
35 [0090]



[0091] A una suspensión de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (248 g, 0,69 mol) en tolueno anhidro (1 l) se le añadió hexametildisilazida sódica (258 ml, 0,69 mol) a 0 °C, después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C y se añadió la solución de 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico (intermedio 14, 210 g, 0,63 mol) en tolueno anhidro (0,5 l). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (500 ml), se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-metilen-piperidin-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro (120 g), rendimiento: 57,4 %.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,29-7,41 (m, 5H), 4,73-5,25 (m, 5H), 4,14 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,35 (d, 9H)

Ejemplo 15: Preparación del intermedio 16: 6-*tert*-butil éster de 5-bencil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico**[0092]**

5



[0093] A una solución de 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster del ácido (S)-4-metilen-piperidin-1,2-dicarboxílico (intermedio 15 preparado mediante el Método A, 120 g, 0,36 mol) en THF anhidro (1 l), se le añadió lentamente diazometano en éter (500 ml) [que se preparó a partir de metil-3-nitro-1-nitroxoguanida (213 g) en KOH al 40 % (1 l)] de -25 °C a -35 °C, en una atmósfera de protección de nitrógeno y se calentó lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 4 horas) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró y la fase líquida se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo 6-*tert*-butil éster de 5-bencil éster del ácido (S)-2,5-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico en forma de aceite incoloro (110 g), rendimiento: 88 %.

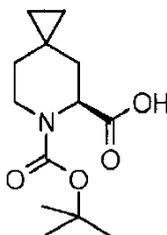
10

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,36 (m, 5H), 5,14-5,33 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (d, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,10-0,30 (m, 4H)

Ejemplo 16: Preparación del intermedio 17: 6-*tert*-butil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico

20

[0094]

25

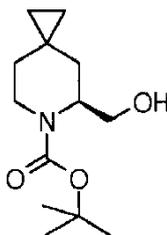
[0095] A una solución de 6-*tert*-butil éster de 5-bencil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico (intermedio 16, 110 g, 0,32 mol, ee: 66 %) en metanol anhidro (1 l), se le añadió Pd/BaSO₄ (50 g) en una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró y la fase líquida se evaporó para dar 68 g de 6-*tert*-butil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico (sólido de color blanco claro, rendimiento: 85 %) que se recristalizó en PE/EtOAc (4:1) para dar 38 g de 6-*tert*-butil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 12,67 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,40 (d, 9H), 0,84 (m, 1H), 0,28-0,32 (m, 4H)

Ejemplo 17: Preparación del intermedio 18: éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-hidroximetil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

35

[0096]

40

[0097] A una solución de 6-*tert*-butil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico (intermedio 17, 35 g, 0,122 mol) en THF anhidro (300 ml), se le añadió BH₃/THF (1 M, 360 ml, 0,365 mol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se evaporó para obtener un material en bruto que se

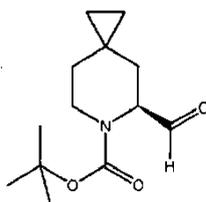
purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-hidroximetil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de aceite incoloro (31 g), rendimiento: 86 %.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 4,40 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,02 (d, 1H), 0,85 (d, 1H), 0,27-0,43 (m, 4H); EM calc.: 241; EM encontrada: 142 ([M-100+1]⁺).

[0098] De forma alternativa, el Intermedio 18 se preparó a partir del Intermedio 16. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,57 g, 15 mmol) en THF anhidro (30 ml), se le añadió la solución de 6-*tert*-butil éster de 5-bencil éster del ácido (S)-6-aza-espiro[2,5]octano-5,6-dicarboxílico (intermedio 16, 3,45 g, 10 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con Na₂SO₄·10H₂O, se filtró y la filtración se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-hidroximetil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de aceite incoloro (2,0 g), rendimiento: 83 %.

Ejemplo 18: preparación del intermedio 19: 5-formil-6-azaespiro [2,5]octano-6-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

[0099]

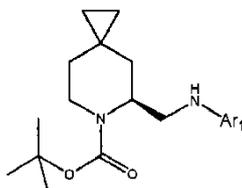


[0100] A 5-(hidroximetil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 18, 20 g, 82,0 mmol) disuelto en 80 ml de DCM, se le añadieron TEMPO (2,6 g, 16 mmol) y BAIB (29,3 g, 90 mmol). Después de 2 horas a 25 °C, la reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃, después con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo a 95/5 de éter de petróleo/acetato de etilo). Se obtuvo 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S) *tert*-butilo en forma de sólido de color amarillo claro (7 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 9,66 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,50 (m, 10H), 0,88 (m, 1H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,20-0,30 (m, 2H).

Ejemplo 19: preparación del intermedio 20-24

[0101]



Procedimiento general 1:

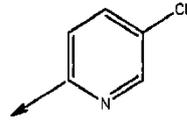
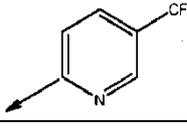
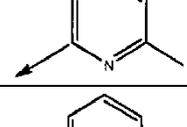
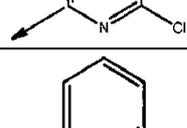
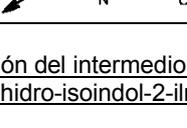
[0102] Se disolvió 5-formil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S) *tert*-butilo (Intermedio 19, 1 equiv.) en dicloroetano (2,5-5 ml/mmol), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y la 2-amino piridina correspondiente (1,2 equiv.). Después de 1-3 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,6 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando Éter de petróleo/Acetato de etilo = 8/2 a 1/1 o DCM/MeOH = 98/2 a 9/1. Se obtuvieron los intermedios 20-24 en forma de aceites.

[0103] De acuerdo con el procedimiento general 1, se prepararon los siguientes intermedios:

Intermedio	Nombre	Rendimiento
20	5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	66
21	5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	17
22	5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	80
23	5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	58
24	5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	54

Caracterización de los intermedios 20-24:

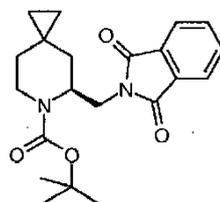
5 [0104]

Intermedio	Ar1	RMN ¹ H	EM
20		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 7,37 (dd, J = 9 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9 Hz, 1H) 5,55 (m, 1H) 4,04 (m, 1H) 3,82 (m, 1H) 3,38 (m, 1H) 3,0 (m, 1H) 2,12-2,16 (m, 1H) 1,92 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,02 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 0,33-0,49 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 352 [M+1] ⁺
21		-	IEN ⁺ m/z 386 [M+1] ⁺
22		-	IEN ⁺ m/z 332 [M+1] ⁺
23		-	IEN ⁺ m/z 419 [M+1] ⁺
24		-	IEN ⁺ m/z 286 [M+1] ⁺ - BOC

Ejemplo 20: Preparación del intermedio 25: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

10

[0105]



15 [0106] A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (S)-5-hidroximetil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (intermedio 18, 10 g, 42 mmol) en THF (300 ml), se le añadieron trifenilfosfina (13 g, 50 mmol) ftalimida (6,2 g, 42 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (21,75 g, 50 mmol) a 0 °C en una atmósfera de protección de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla resultante se evaporó para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 5/1). Se obtuvo éster *terc*-butílico del ácido (S)-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de sólido de color blanco claro (13 g, rendimiento: 83,6 %).

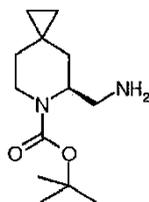
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73-7,92 (m, 5H), 4,79 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (m,

1H), 2,21 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,88 (m, 1H), 0,33-0,61 (m, 4H)

Ejemplo 21: Preparación del intermedio 26: Éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-aminometil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

5

[0107]



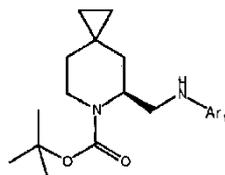
10 [0108] A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (intermedio 25, 12 g, 32,4 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió hidrazina (8,1 g, 162 mmol). Después de que se completará la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 1/1). Se obtuvo éster *tert*-butílico del ácido

15 (S)-5-aminometil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de aceite incoloro (6,88 g), rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,95 (d, 1H), 0,80 (d, 1H), 0,27-0,44 (m, 4H);

Ejemplo 22: preparación de los intermedios 27-33

20

[0109]



25 Procedimiento general 2:

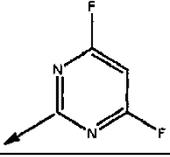
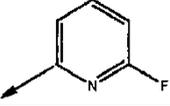
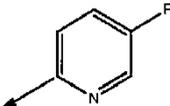
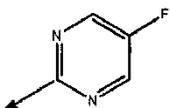
[0110] A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-5-aminometil-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (intermedio 26, 2 mmol) en isopropanol (50 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 mmol), se le añadió Ar1-X (en el que X= 2Cl, 2F o 2Br; 1,1 mmol). Después de que se completará la adición, la mezcla de reacción se agitó hasta la conversión

30 del material de partida y, dependiendo de Ar1-X, en un intervalo de temperaturas de -20 °C a 90 °C. La mezcla resultante se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 3/1).

35

[0111] De acuerdo con el procedimiento general 2, se prepararon los siguientes intermedios:

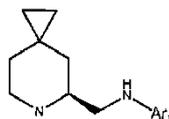
Inter.	Ar1	Nombre	X	Temperatura (°C)	Rendimiento
27		5-(((5-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>tert</i> -butilo	Br	90	36
28		5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>tert</i> -butilo	Cl	90	54
29		5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>tert</i> -butilo	Cl	90	47

Inter.	Ar1	Nombre	X	Temperatura (°C)	Rendimiento
30		5-(((4,6-difluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	F	- 20, después TA	58
31		5-(((6-fluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	F	90	32
32		5-(((5-fluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	F	90	50
33		5-(((5-fluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	Cl	90	50

Ejemplo 23: preparación de los intermedios 34-45

[0112]

5



Procedimiento general 3:

- 10 **[0113]** Una selección de los Intermedios 20-24 y 27-33 (1 equiv.) se disolvieron en diclorometano (10 ml/mmol) y se enfriaron a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml/mmol). Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH = 8/2). Se obtuvieron
- 15 intermedios en forma de aceites de color amarillo claro.

Procedimiento general 4:

- 20 **[0114]** A la solución de una selección de los intermedios 20-24 y 27-33 en acetato de etilo, se le añadió HCl (g)/EtOAc (4,0 M) a 0 °C. Después de que se completará la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con éter de petróleo y se secaron para dar intermedios en forma de clorhidratos.

[0115] De acuerdo con el procedimiento general 3 o 4, se prepararon los siguientes intermedios:

25

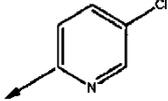
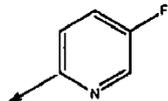
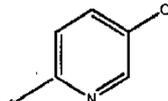
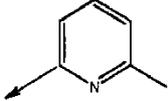
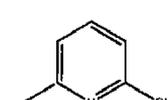
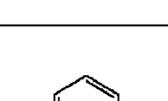
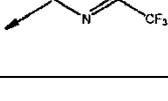
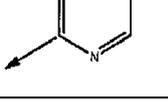
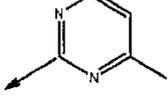
Intermedio	Nombre	Procedimiento	Rendimiento
34	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina	3	98
35	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-fluoropiridin-2-amina	4	75
36	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	3	90
37	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-6-metilpiridin-2-amina	3	70
38	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-6-cloropiridin-2-amina	3	87
39	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	3	88
40	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-metilpirimidin-2-amina	4	100
41	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-4-metilpirimidin-2-amina	4	60
42	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina	4	90

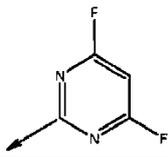
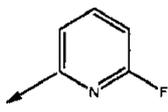
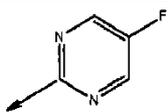
Intermedio	Nombre	Procedimiento	Rendimiento
43	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-4,6-difluoropirimidin-2-amina	4	85
44	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-amina	4	85
45	(S)-N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-fluoropirimidin-2-amina	4	56

Caracterización de los intermedios 34-45:

[0116]

5

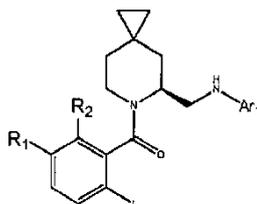
Intermedio	Ar1	Intermedio de partida	RMN ¹ H	EM
34		20	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 7,94 (d, 1H) 7,32 (m, 1H), 6,48 (d, 1H) 6,22 (m, 1H) 3,74 (m, 1H) 3,37-3,50 (m, 3H) 2,95 (m, 1H) 2,25 (m, 1H) 2,08-2,66 (m, 1H) 1,23 (m, 1H) 1,07 (m, 1H) 0,41-0,55 (m, 4H).	IE N ⁺ m/z 254 [M+1] ⁺
35		32	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 9,38 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,35-0,46 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 236 [M+1] ⁺
36		21	-	IE N ⁺ m/z 287 [M+1] ⁺
37		22	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,32 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,32 (d, 1H) 5,75 (m, 1H) 3,45-3,65 (m, 4H) 3,05 (m, 1H); 2,42 (s, 3H) 2,06-2,18 (m, 1H) 1,0-1,29 (m, 2H) 0,36-0,52 (m, 4H).	
38		23	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,30-7,34 (m, 1H), 6,56-6,58 (m, 1H), 6,33-6,35 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,06-1,09 (m, 1H), 0,95-0,98 (m, 1H), 0,34-0,49 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 252 [M+1] ⁺
39		24	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,48-7,52 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 1,02-1,06 (m, 1H), 0,92-0,95 (m, 1H), 0,32-0,46 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 287 [M+1] ⁺
40		27	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 9,09 (s, 2H), 8,39 (d, 2H), 8,02 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,35-0,45 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 233 [M+1] ⁺
41		28	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 9,18 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,44 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,35-0,47 (m, 4H)	IE N ⁺ m/z 233 [M+1] ⁺
42		29	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 9,12-9,23 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,92-2,11 (m, 2H), 1,04-1,24 (m, 3H), 0,36-0,48 (m, 4H)	IE N ⁺ m/z 247 [M+1] ⁺

Intermedio	Ar1	Intermedio de partida	RMN ¹ H	EM
43		30	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 8,95 (s, 2H), 8,28 (t, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,29-3,58 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,03 (s, 1H), 0,33-0,47 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 255 [M+1] ⁺
44		31	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 9,28 (s, 2H), 7,54 (c, 1H), 7,19 (s, 4H), 6,45 (dd, 1H), 6,16 (dd, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,35-0,46 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 236 [M+1] ⁺
45		33	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 9,07 (s, 2H), 8,42 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,01-1,17 (m, 2H), 0,33-0,44 (m, 4H);	IE N ⁺ m/z 237 [M+1] ⁺

Ejemplo 24: preparación de los intermedios 46-50

[0117]

5



Procedimiento general 5:

10 [0118] Los intermedios 34-45 (1 equiv.) se disolvieron en diclorometano seco (10 ml/mmol) a 0 °C con TEA (3 equiv.), se añadió el cloruro de 2-yodobenzoilo correspondiente disuelto en diclorometano seco. Después de 2 horas, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt = 9/1).

15

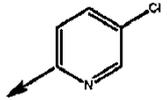
[0119] De acuerdo con el procedimiento general 5, se prepararon los siguientes intermedios:

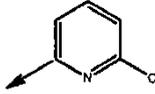
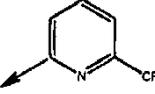
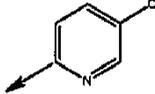
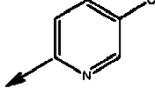
Intermedio	Nombre	Rendimiento
46	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-yodofenil)metanona	98
47	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-yodo-5-metilfenil)metanona	98
48	(S)-(2-yodo-5-metilfenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	93
49	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-yodofenil)-metanona	98
50	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-yodofenil)-metanona	98

Caracterización de los intermedios 46-50:

20

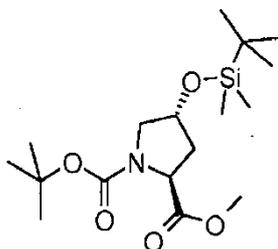
[0120]

Int.	Ar1	R1	R2	Intermedio de partida	RMN ¹ H.	EM
46		H	H	34	-	IE N ⁺ m/z 482 [M+1] ⁺

Int.	Ar1	R1	R2	Intermedio de partida	RMN ¹ H.	EM
47		Me	H	38	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,62-7,70 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 2H), 6,81-7,06 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 6,28-6,43 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 1H), 4,47-5,01 (m, 1H), 3,63-4,07 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 1H), 3,02-3,35 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 4H), 1,83-2,07 (m, 1H), 1,09-1,28 (m, 1H), 0,78-0,98 (m, 1H), 0,52-0,63 (m, 2H), 0,31-0,41 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 496 [M+1] ⁺
48		Me	H	39	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,65-7,70 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 6,55-7,08 (m, 3H), 6,65-6,35 (m, 1H), 4,75-5,38 (m, 2H), 3,65-4,20 (m, 2H), 3,43-3,58 (m, 1H), 3,08-3,35 (m, 1H), 2,15-2,35 (m, 4H), 1,80-2,0 (m, 1H), 1,05-1,25 (m, 1H), 0,75-1,0 (m, 1H), 0,50-0,65 (m, 2H), 0,30-0,42 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 530 [M+1] ⁺
49		F	H	34	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,04-8,06 (m, 1H), 7,69-7,85 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 6,70-7,01 (m, 2H), 6,23-6,47 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,41-4,93 (m, 1H), 3,79-4,12 (m, 1H), 3,03-3,65 (m, 3H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,07-1,28 (m, 1H), 0,80-1,02 (m, 1H), 0,34-0,61 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 500 [M+1] ⁺
50		H	F	34	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,70-8,04 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,86-7,16 (m, 2H), 6,28-6,49 (m, 1H), 5,16-5,29 (m, 1H), 4,59-4,97 (m, 1H), 3,70-4,14 (m, 1H), 3,30-3,61 (m, 2H), 2,29-3,09 (m, 1H), 1,99-2,30 (m, 2H), 1,18-1,32 (m, 1H), 0,85-1,05 (m, 1H), 0,33-0,61 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 500 [M+1] ⁺

Ejemplo 25: Preparación del intermedio 52: 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 [0121]



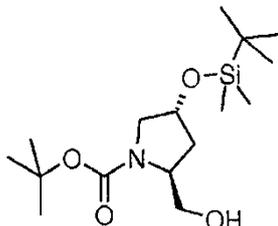
10 [0122] Se añadieron imidazol (21,7 g, 320 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (26,2 g, 170 mol) a una solución de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (intermedio 51, 38,7 g, 160 mmol) en diclorometano (700 ml) a 0 °C, la solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró, después la fase líquida se lavó con HCl 0,5 N (500 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y después salmuera (2 x 500 ml). El disolvente orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 58 g del intermedio 52 (sólido de color amarillo, rendimiento: 100 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,34-4,46 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,48-1,43 (d, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Ejemplo 26: Preparación del intermedio 53: Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico

[0123]

5

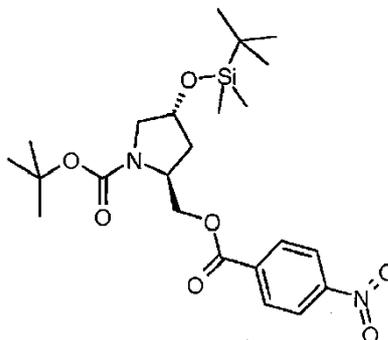


[0124] A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (7,2 g, 190 mmol) en THF (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota 2-metil éster de 1-*tert*-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin- 1,2-dicarboxílico (intermedio 52,58 g, 160 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C. La solución se mantuvo en agitación a 0 °C durante 2 horas, después se añadió Na₂SO₄·10H₂O y la mezcla se filtró, el filtrado se concentró para dar 51,4 g del intermedio 53 (aceite de color amarillo, rendimiento: 96 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H)

Ejemplo 27: preparación del intermedio 54: Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico

[0125]

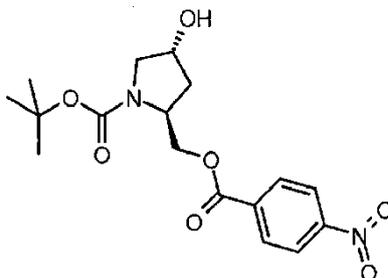
20



[0126] Se enfrió a 0 °C éster *tert*-butílico del ácido (2S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio 53, 51,4 g, 155 mmol) disuelto en 500 ml de diclorometano, después se añadieron ácido *p*-nitrobenzoico (28,5 g, 171 mmol) *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (35,2 g, 171 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,90 g, 1,60 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtró; el filtrado se concentró para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 15/1 a 10/1). Se obtuvo éster *tert*-butílico del ácido (2S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-nitro- benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico en forma de sólido de color blanco (70 g, rendimiento: 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 4,44-4,56 (m, 4H), 3,42-3,58 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H)

Ejemplo 28: preparación del intermedio 55: Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico

[0127]

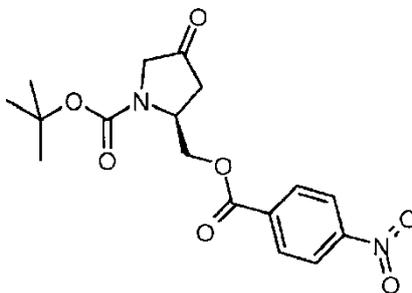


[0128] A la solución de éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio 54, 35 g, 72,9 mmol) en 300 ml de piridina, se le añadió gota a gota fluorhidrato de piridina al 70 % (200 ml) a 0 °C. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la temperatura se disminuyó a 0 °C y se añadieron 1500 ml de agua, después se dejó que la reacción alcance temperatura ambiente. La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,5 l), el disolvente orgánico se lavó con HCl 1 N (2,0 l), NaHCO₃ acuoso saturado (2,0 l) y salmuera (2,0 l), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 23 g del intermedio 55 (sólido de color amarillo, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 4,34-4,59 (m, 4H), 3,48-3,70 (m, 2H), 1,99-2,20 (m, 3H), 1,46 (s, 9H)

Ejemplo 29: preparación del intermedio 56: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4-nitro-benzoiloximetil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

[0129]

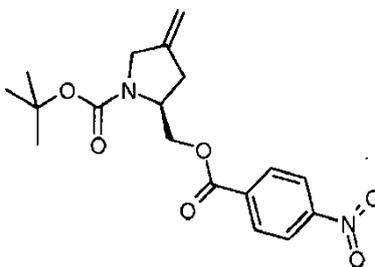


[0130] A una solución de cloruro de oxalilo (23,5 ml, 246 mmol) en diclorometano (400 ml), que se había enfriado a -75 °C, se le añadió dimetilsulfóxido (35 ml, 492 mmol) en diclorometano (60 ml) en 20 minutos. Después de 30 minutos a -70 °C, se añadió gota a gota una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio 55, 45 g, 123 mmol) en diclorometano (300 ml). Después de 2 horas a -70 °C, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (60 ml) en 10 minutos. Después de 25 minutos a -60 °C y 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió diclorometano (200 ml). El disolvente orgánico se lavó con HCl 0,5 N (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5/1 a 3/1). Se obtuvo éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico en forma de sólido de color blanco (28,5 g, rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 4,69-4,84 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 9H)

Ejemplo 30: preparación del intermedio 57: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-metilen-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico

[0131]



[0132] Se enfrió a 0 °C bromuro de metitriphenilfosfonio (38 g, 106 mmol) disuelto en 300 ml de tolueno, después se añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (48,3 ml, 93,7 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la temperatura se disminuyó a 0 °C, se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio 56, 15,5 g, 42,6 mmol) en 300 ml de tolueno. Después de 10 minutos, se añadieron lentamente 500 ml de agua, después se dejó que la reacción alcance temperatura ambiente. El disolvente orgánico se lavó con salmuera (500 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 15/7 a 7/1). Se obtuvo éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-metilen-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico en forma de sólido de color amarillo (6,82 g, rendimiento del 46 %).

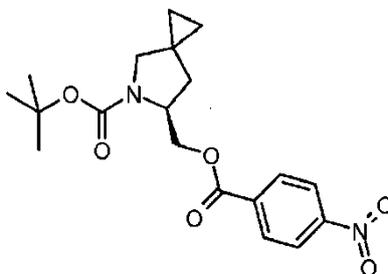
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,35-4,50 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (m, 1H),

2,89 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

Ejemplo 31: preparación del intermedio 58: Éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-(4-nitro-benzoiloximetil)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carboxílico

5

[0133]



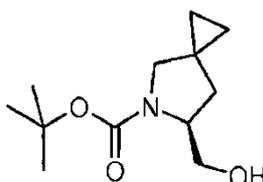
10 [0134] Se añadió lentamente metil-3-nitro-1-nitroxoguanida (90 g) a una solución de KOH (66 g) en agua (130 ml) y Et₂O (250 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, la fase orgánica se separó para obtener un diazometano.

15 [0135] Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (S)-4-metilen-2-(4-nitro-benzoiloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio 57, 11,3 g, 31,2 mmol) en 120 ml de THF, se añadió acetato de paladio (3,0 g). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la temperatura se disminuyó a -60 °C; la solución de diazometano se añadió lentamente. La mezcla se mantuvo en agitación de -60 °C a 0 °C durante 3 horas y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, después la fase líquida se concentró para dar 9,0 g del intermedio 58 (aceite de color amarillo, rendimiento: 79 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 4,30-4,60 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,88 (m, 1H), 0,66 (m, 4H)

Ejemplo 32: preparación del intermedio 59: Éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-hidroximetil-5-aza-espiro[2,4]-heptano-5-carboxílico

25 [0136]



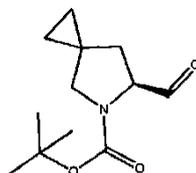
30 [0137] Se enfrió a 0 °C éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-(4-nitro-benzoiloximetil)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carboxílico (intermedio 58, 8,9 g, 23,7 mmol) disuelto en 200 ml de metanol, después se añadió NaOH acuoso 2 N (100 ml). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y el disolvente orgánico se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5/1) para dar 5,0 g del producto en bruto, después se purificó por HPLC preparativa para dar 3,25 g del intermedio 59 (aceite incoloro, rendimiento: 62 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,73 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,53 (m, 4H);

EM calc.: 227; EM encontrada: 228 ([M+1]⁺).

40 Ejemplo 33: preparación del intermedio 60: 6-formil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

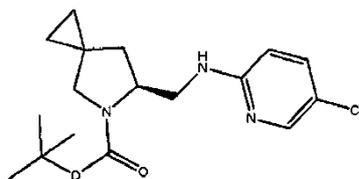
[0138]



[0139] A 6-(hidroximetil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 59, 2,2 g, 9,7 mmol) disuelto en 10 ml de DCM, se le añadieron TEMPO (306 mg, 1,9 mmol) y BAIB (3,43 mg, 10,6 mmol). Después de 2 horas a 25 °C, la reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃, después con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo a 95/5 de éter de petróleo/acetato de etilo). Se obtuvo 6-formil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de sólido de color amarillo claro (1,8 g). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (s, 1H) 4,21 (m, 1H) 3,20-3,40 (m, 2H) 2,11 (m, 1H) 1,50-1,80 (m, 1H) 1,36-1,41 (m, 9H) 0,50-0,65 (m, 4H)

10 Ejemplo 34: preparación del intermedio 61: 6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

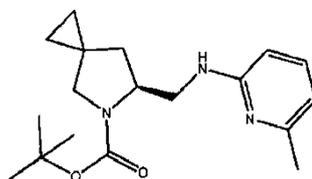
[0140]



15 **[0141]** Se disolvió 6-formil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 60, 700 mg, 3,1 mmol) en dicloroetano (15 ml), después se añadieron ácido acético (0,9 ml, 15,5 mmol) y 5-cloropiridina (400 mg, 3,1 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,05 g, 4,97 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM. 20 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando Éter de petróleo/Acetato de etilo = 95/5 a 85/15. Se obtuvo 6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite incoloro (600 mg). EM (IEN) m/z: 338 [M+H]⁺

25 Ejemplo 35: preparación del intermedio 62: 6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

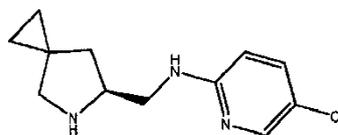
[0142]



30 **[0143]** Se disolvió 6-formil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 60, 700 mg, 3,1 mmol) en dicloroetano (15 ml), después se añadieron ácido acético (0,9 ml, 15,5 mmol) y 6-metil piridina (336 mg, 3,1 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,05 g, 4,97 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM. 35 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando Éter de petróleo/Acetato de etilo = 95/5 a 85/15. Se obtuvo 6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite incoloro (600 mg).

40 Ejemplo 36: preparación del intermedio 63: (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina

[0144]



45 **[0145]** Se disolvió 6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 60, 600 mg, 1,77 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH = 8/2). Se obtuvo (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina en forma de

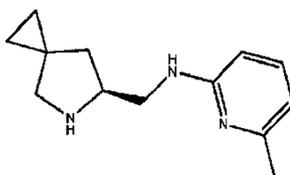
aceite de color amarillo claro (400 mg).

EM (IEN) m/z: 238 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 8,02 (d, J = 3 Hz, 1H) 7,35 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 1H) 6,39 (d, J = 8 Hz, 1H) 5,05 (m, 1H) 3,60-3,63 (m, 1 H) 3,40-3,48 (m, 1H) 3,20-3,30 (m, 1H) 2,85-2,90 (m, 1H) 1,85-1,95 (m, 1H) 1,52-1,61 (m, 1H) 0,50-0,60 (m, 4H)

Ejemplo 37: preparación del intermedio 64: (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-6-metilpiridin-2-amina

[0146]



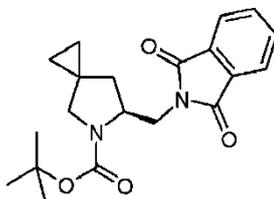
[0147] Se disolvió 6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 60, 600 mg, 1,89 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH = 8/2). Se obtuvo (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-6-metilpiridin-2-amina en forma de aceite de color amarillo claro (225 mg).

EM (IEN) m/z: 218 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,37-7,41 (m, 1H) 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,62 (s, 1H) 4,25-4,31 (m, 1H) 3,76-3,80 (m, 1H) 3,60-3,66 (m, 1H) 3,28 (d, J = 12 Hz, 1H) 3,07 (d, J = 12 Hz, 1H) 1,89-2,01 (m, 2H) 0,59-0,81 (m, 4H)

Ejemplo 38: Preparación del intermedio 65: 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

[0148]



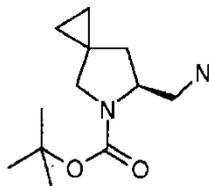
[0149] En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trifenilfosfina (947 mg, 3,61 mmol) y ftalimida (541 mg, 3,67 mmol) a la solución de 6-(hidroximetil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 59, 498 mg, 2,19 mmol) en 10 ml de THF seco. La reacción se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de DEAD al 40 %p en tolueno (1,6 ml, 3,51 mmol).

[0150] La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH; después el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 50 g de sílice, eluyendo con un gradiente por etapas: ciclohexano al 100 % en 2 volúmenes de columna, 95/5 de ciclohexano/AcOEt en 2 volúmenes de columna, gradiente lineal hasta 85/15 en 10 volúmenes de columna y después 85/15 isocrático en 4 volúmenes de columna.

[0151] Después, las fracciones recogidas se evaporaron para dar 758 mg de 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite transparente (rendimiento del 97 %).

EM (IEN) m/z 357 [M+H]⁺; 379 [M+Na]⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,83-7,91 (m, 2H) 7,69-7,78 (m, 1H) 4,29-4,52 (m, 1H) 4,0-4,13 (m, 1H) 3,77-3,87 (m, 1H) 3,46-3,61 (m, 1H) 3,09 (m, 1H) 2,21-2,31 (m, 1H) 1,26-1,40 (m, 9H) 0,55-0,89 (m, 4H)

Ejemplo 39: Preparación del intermedio 66: 6-(aminometil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo**[0152]**

5

[0153] Se disolvió 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermedio 65,752 mg, 2,11 mmol) en 20 ml de etanol. Se añadió monohidrato de hidrazina (550 μ l, 11,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

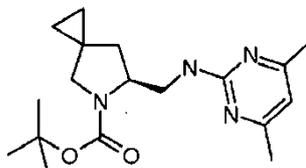
10

[0154] Se formó una cantidad abundante de un precipitado de color blanco, que se filtró y se lavó concienzudamente con éter dietílico. La fase líquida se evaporó a sequedad y el residuo se recogió de nuevo en éter dietílico. Después, la suspensión resultante se filtró de nuevo, lavando adicionalmente todos los sólidos con éter. Todas las fases líquidas recogidas se evaporaron para dar 420 mg de 6-(aminometil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un aceite viscoso transparente (rendimiento del 88 %).

15

EM (IEN) m/z 227 [M+H]⁺; 249 [M+Na]⁺RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 4,38-4,26 (m, 1 H) 3,42-3,66 (m, 1H) 2,87-3,09 (m, 3H) 2,14-2,19 (m, 1H) 1,48 (s, 9H) 1,24-1,32 (m, 1H) 0,58-0,75 (m, 4H)

20

Ejemplo 40: Preparación del intermedio 67: 6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo**[0155]**

25

[0156] Se disolvieron en un vial para microondas 6-(aminometil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermedio 66, 61 mg, 0,27 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (61 mg, 0,43 mmol) en 1 ml de alcohol isopropílico. Se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en dos ciclos de 30 minutos cada uno por irradiación de microondas.

30

[0157] Después, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente de etapa: ciclohexano/AcOEt en 2 volúmenes de columna, después un gradiente lineal a 65/35 en 16 volúmenes de columna y finalmente isocrático a 65/35 en 3 volúmenes de columna.

35

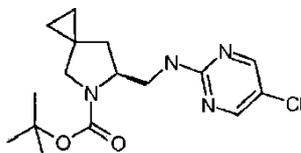
[0158] La retirada del disolvente produjo 37 mg de 6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de una corteza transparente (rendimiento del 41 %).

ES (IEN) m/z 333 [M+H]⁺; 355 [M+Na]⁺

40

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 6,30-6,32 (m, 1 H) 5,37-5,72 (m, 1H) 4,11-4,20 (m, 1H) 3,60-3,85 (m, 2H) 3,44-3,58 (m, 1H) 3,09-3,12 (m, 1H) 2,30 (s, 6H) 2,14-2,20 (m, 1H) 1,50 (s, 9H) 0,85-0,95 (m, 1H) 0,50-0,76 (m, 4H)Ejemplo 41: Preparación del intermedio 68: 6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-carboxilato de (S)-terc-butilo

45

[0159]

50

[0160] En un vial para microondas, se disolvieron 6-(aminometil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 66, 66 mg, 0,29 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (65 mg, 0,44) en 1 ml de alcohol isopropílico. Se añadió DIPEA (100 μ l, 0,58 mmol); el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 minutos por irradiación de microondas.

5 **[0161]** Después el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente de etapa: ciclohexano/AcOEt en 2 volúmenes de columna, después un gradiente lineal a 80/20 en 10 volúmenes de columna y finalmente 80/20 isocrático en 2 volúmenes de columna.

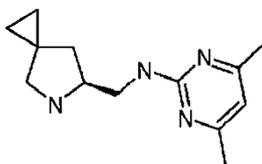
10 **[0162]** La retirada del disolvente produjo 60 mg de 6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en forma de sólido de color blanco (rendimiento del 61 %).

EM (IEN) m/z 339-341 (patrón Cl) [M+H]⁺; 361-363 [M+Na]⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 8,21 (s, 2H) 5,62-6,5 (m, 1H) 4,20-4,30 (m, 1H) 3,53-3,62 (m, 2H) 3,07-3,49 (m, 2H) 2,24-2,29 (m, 1H) 1,61 (m, 1H) 1,49 (m, 9H) 0,56-0,70 (m, 4H)

15 Ejemplo 42: Preparación del intermedio 69: (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina

[0163]



20 **[0164]** Se disolvió 6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 68, 18 mg, 0,054 mmol) en 0,5 ml de DCM seco en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (0,2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

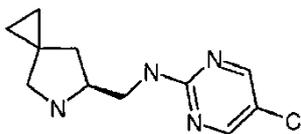
25 **[0165]** La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de SCX de 1 g, que después se lavó con MeOH, seguido de una solución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Las fracciones básicas se recogieron y se evaporaron para dar 9 mg de (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina en forma de un residuo incoloro (rendimiento del 71 %).

30 EM (IEN) m/z 233 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 6,32 (s, 1H) 5,36 (m, 1H) 3,61-3,67 (m, 2H) 3,41-3,47 (m, 1H) 2,89 (m, 2H); 2,30 (s, 6H) 1,83-1,87 (m, 1H) 1,61-1,65 (m, 1H) 0,52-0,63 (m, 4H)

35 Ejemplo 43: Preparación del intermedio 70: (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-5-cloropirimidin-2-amina

[0166]

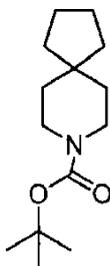


40 **[0167]** Se disolvió 6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 68, 59 mg, 0,17 mmol) en 1 ml de DCM seco en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (0,3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos.

45 **[0168]** La mezcla de reacción se diluyó en una pequeña cantidad de MeOH y se cargó en un cartucho de SCX de 1 g, que después se lavó con MeOH, seguido de una solución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Las fracciones básicas se recogieron y se evaporaron para dar 37 mg de (S)-N-(5-azaespiro[2,4]heptan-6-ilmetil)-5-cloropirimidin-2-amina en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 91 %).

EM (IEN) m/z 239-241 (patrón Cl) [M+H]⁺

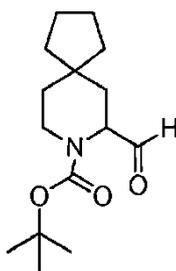
50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 8,22 (s, 2H) 5,74 (m, 1H) 3,55-3,67 (m, 2H) 3,35-3,41 (m, 1H) 2,86-2,92 (m, 2H) 1,84-1,89 (m, 1H) 1,56-1,61 (m, 1H) 0,45-0,70 (m, 4H).

Ejemplo 44: Preparación del intermedio 71: 8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo**[0169]**

5

[0170] A una solución de 8-azaespiro[4,5]decano (que se ha descrito en el documento WO 9800404 A1 6,2 g, 44,5 mmol) en diclorometano (130 ml), que se enfrió a 0 °C, trietilamina (7,5 ml, 53,4 mmol) después se le añadió una solución de dicarbonato de *tert*-butilo (10,68 g, 48,9 mmol) en diclorometano (50 ml) en 20 minutos. La solución transparente se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió diclorometano (50 ml) y la solución orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), HCl 0,1 N (20 ml) después con agua (2 x 20 ml). El disolvente orgánico se anhidrificó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un material en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 95/5) para dar 6 g del compuesto del título (sólido de color amarillo claro).

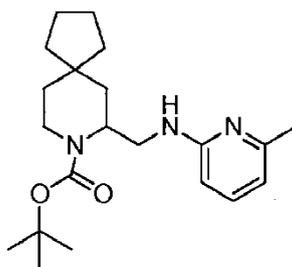
10

Ejemplo 45: Preparación del intermedio 72: (±) 7-formil-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo**[0171]**

20

[0172] Se disolvió 8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 71, 6 g, 25,07 mmol) en 150 ml de Et₂O, se enfrió a -78 °C, después se añadieron N,N,N',N'-tetrametil etilendiamina (9,08 ml, 60,16 mmol) y secBuLi 1,4 M en hexano (42,95 ml, 60,16 mmol). Después de 10 minutos a -60 °C, la temperatura se incrementó a -20 °C durante 60 minutos, después la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió dimetilformamida (4,47 ml, 60,16 mmol, disuelta en 5 ml de Et₂O). Después de 30 minutos, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml), después se dejó que la reacción alcanzará temperatura ambiente. La reacción se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), el disolvente orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 4 g del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

25

Ejemplo 46: Preparación del intermedio 73: (±) 7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo**[0173]**

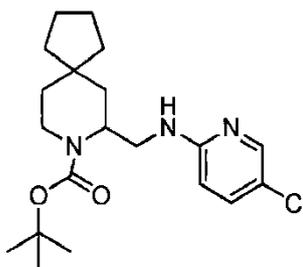
35

[0174] Se disolvió (±) 7-formil-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 72, 2 g, 7,48 mmol) en dicloroetano (25 ml), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y 2-amino-6-picolina (810 mg, 7,48 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron NaBH(OAc)₃ (2,53 g, 11,96 mmol) y la reacción se

mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío; después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 9/1) para obtener 1,3 g del intermedio en forma de aceite incoloro.

5 Ejemplo 47: Preparación del intermedio 74: (±) 7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

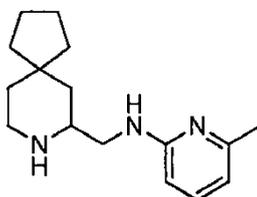
10 [0175]



15 [0176] Se disolvió (±) 7-formil-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 72, 2 g, 7,48 mmol) en dicloroetano (25 ml), después se añadieron ácido acético (5 equiv.) y 2-amino 5-cloropiridina (961 mg, 7,48 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,53 g, 11,96 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío; el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 9/1). Se obtuvo 20 1 g del intermedio 74 en forma de aceite incoloro.

Ejemplo 48: Preparación del intermedio 75: (±)N-(8-azaespiro[4,5]decan-7-ilmetil)-6-metilpiridin-2-amina

[0177]

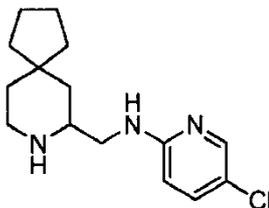


25 [0178] Se disolvió (±) 7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 73, 1,3 g, 3,62 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se redisolvió en 30 diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener 900 mg del compuesto del título. EM (IEN) m/z 260 (M+H)⁺

Ejemplo 49: Preparación del intermedio 76: (±)N-(8-azaespiro[4,5]decan-7-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina

35

[0179]



40 [0180] Se disolvió (±) 7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 74, 1 g, 2,63 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas se secaron

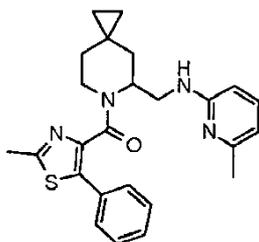
(Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener 600 mg compuesto del título.
EM (IEN) m/z 281 (M+H)⁺

Preparación de los compuestos de la invención:

5

Ejemplo 50:

Compuesto 1: (±) (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona

10 **[0181]**

15 **[0182]** Se disolvió el intermedio 7 (30 mg, 0,129 mmol) en diclorometano (2 ml), después se añadieron diisopropil etilamina (75 µl, 0,427 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (69 mg, 0,18 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se disolvió ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico, cuya preparación se ha descrito en el documento US 3282927(40 mg, 0,18 mmol), en diclorometano (2 ml) y se añadió dimetilformamida (1 ml) a la reacción. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =7/3), obteniendo de este modo 12 mg del compuesto 1 en forma de sólido de color blanco.

20 EM (IEN) m/z 433,1 [M+H]⁺; RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confómeros. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 7,84 (d, 1H) 7,25-7,64 (m, 5H), 6,48 (d, 1H) 6,11 (d, 1H) 4,95-4,98 (m, 1H) 3,70-3,85 (m, 1H) 3,44-3,55 (m, 1H) 2,95-3,15 (m, 1H); 2,74 (s, 3H); 2,50 (s, 3H) 1,80-1,95 (m, 1H) 1,32-1,15 (m, 2H) 0,89-0,80 (m, 2H) 0,57-0,15 (m, 4H),

25 **[0183]** La mezcla enantiomérica de (±) (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)metanona (compuesto 1,30 mg) se separó por HPLC preparativa quiral (condiciones cromatográficas preparativas: Método C) para dar dos enantiómeros:

Ejemplo 51:

35 Compuesto 2: (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona (Isómero A)

[0184] Tiempo de retención de HPLC: 36,3 min (10 mg)

Ejemplo 52:

40

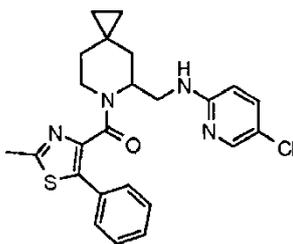
Compuesto 3: (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona (Isómero B)

45 **[0185]** Tiempo de retención de HPLC: 38,6 min (6 mg)

Ejemplo 53:

Compuesto 4: (±) (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

50 **[0186]**



[0187] El Intermedio 8 (60 mg, 0,238 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), después se añadieron diisopropil etilamina (137 μ l, 0,786 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (126 mg, 0,33 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se disolvió ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico (73 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió dimetilformamida (1 ml) a la reacción. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo a acetato de etilo), obteniendo de este modo 37 mg del compuesto 4 en forma de sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 453,1 [M+H]⁺; RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmeros. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 7,92 (s, 1H) 7,28-7,51 (m, 5H), 6,33 (d, 1H) 5,57 (m, 1H) 4,68-4,71 (m, 1H) 3,89-3,95 (m, 1H) 3,41-3,46 (m, 1H) 3,10-3,25 (m, 1H) 2,90-3,05 (m, 1H) 2,81 (s, 3H) 1,80-1,90 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 1H), 0,87 (d, 1H), 0,70 (d, 2H) 0,35-0,50 (m, 2H) 0,15-0,30 (m, 2H).

[0188] La mezcla enantiomérica de (\pm) (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona (compuesto 4,75 mg) se separó por HPLC preparativa quiral (condiciones cromatográficas preparativas: método A) para dar dos enantiómeros:

Ejemplo 54:

Compuesto 5: (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona (Isómero A)

[0189] Tiempo de retención de HPLC: 16 min (23 mg)

Ejemplo 55:

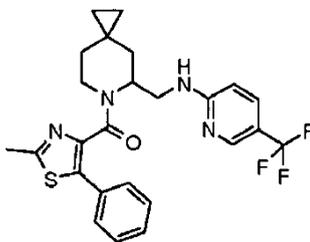
Compuesto 6: (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona (Isómero B)

[0190] Tiempo de retención de HPLC: 18 min (26 mg)

Ejemplo 56:

Compuesto 7:(\pm) (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona

[0191]



[0192] El intermedio 9 (60 mg, 0,210 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron diisopropil etilamina (121 μ l, 0,693 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (112 mg, 0,294 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se disolvió ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico (65 mg, 0,294 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió dimetilformamida (1 ml) a la reacción. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo), obteniendo de este modo 15 mg del compuesto 7 en forma de sólido de color blanco. EM (IEN) m/z = 509 (M+Na)⁺. RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmeros. La asignación se

refiere al componente principal] (CD₃OD) δ ppm 8,05 (s, 1H) 7,39-7,60 (m, 5H), 6,41 (d, 1H) 4,65 (m, 1H) 4,20 (m, 1H) 3,69-3,76 (m, 1H) 3,28-3,35 (m, 1H) 3,10-3,15 (m, 1H) 2,43 (s, 3H) 1,82 (m, 1H) 1,30-1,45 (m, 1H) 0,90-1,05 (m, 2H) 0,6-0,68 (m, 1H) 0,30-0,55 (m, 2H) 0,15-0,25 (m, 2H).

5 **[0193]** La mezcla enantiomérica de (±) (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona (compuesto 7, 8 mg) se separó por HPLC preparativa quiral (condiciones cromatográfica preparativa: Método A) para dar el enantiómero puro:

10 Ejemplo 57:

Compuesto 8:
(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona (enantiómero sencillo)

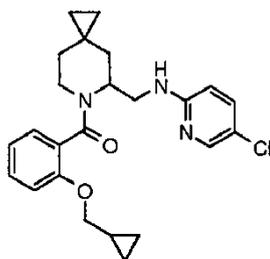
15

[0194] Tiempo de retención de HPLC: 17,9 min (4 mg)

Ejemplo 58:

20 Compuesto 9: (±) (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanona

[0195]



25

[0196] El intermedio 8 (50 mg, 0,198 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), después se añadieron diisopropil etilamina (115 µl, 0,65 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (105 mg, 0,277 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se disolvió ácido 2-(ciclopropilmetoxi) benzoico, cuya preparación se ha descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(10), 1387-92 (Intermedio 10,53 mg, 0,277 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió dimetilformamida (1 ml) a la reacción. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío; el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de Éter de petróleo/Acetato de etilo = 8/2 a 1/1), obteniendo de este modo 12 mg del compuesto 9 en forma de sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 426 [M+H]⁺. RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de conformeros. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 8,02 (s, 1H) 6,75-7,29 (m, 6H), 6,45 (d, 1H) 5,0-5,32 (m, 2H) 3,75-4,05 (m, 4H) 3,20-3,50 (m, 1H) 2-2,40 (m, 2H) 1,1-1,45 (m, 2H) 0,73-0,76 (m, 1H) 0,2-0,7 (m, 8H).

30

35

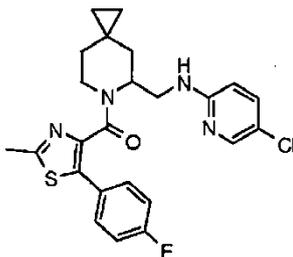
Ejemplo 59:

40

Compuesto 10: (±) (5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

[0197]

45



50

[0198] A una solución de hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,09 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl (23 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 ml), se le añadió ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (20 mg, 0,08 mmol) y la solución resultante se agitó durante 15 min. Se añadió (±) N-(6

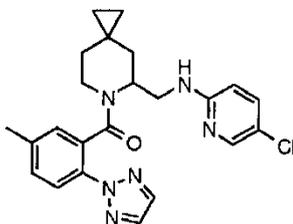
azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina (Intermedio 8,20 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 ml). Después del secado sobre Na₂SO₄ y la filtración, la fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano:MeOH (de diclorometano a diclorometano:MeOH 95:5).

[0199] Se aislaron 39,8 mg del compuesto deseado como mezcla 1:0,57 de confórmers. EM (IEN): m/z 471 [MH]⁺ RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmers. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 7,9 (d, 1H) 7,50-7,42 (m, 2H) 7,28-7,25 (dd, 1H), 7,12-7,09 (t, 1H) 6,34 -6,31 (d, 1H) 5,65 (m, 1H) 4,66-4,65 (m, 1H) 3,96-3,90 (m, 1H) 3,21-3,17 (m, 1H) 3,01-2,94 (dt, 1H) 2,60 (s, 3H) 2,15-2,05 (dd, 1H) 1,9-1,77 (dt, 1H) 1,46-1,42 (dd, 1H) 0,77-0,74 (d, 1H) 0,49-0,39 (m, 2H) 0,25-0,15 (m, 2H).

Ejemplo 60:

Compuesto 11: (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil)metanona

[0200]



[0201] A una solución de hidroxibenzotriazol (12,9 mg, 0,095 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio HCl (23 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (19,4 mg, 0,095 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió (±) N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina (Intermedio 8, 20 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 ml).

[0202] Después del secado sobre Na₂SO₄ y la filtración, la fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano:MeOH (de diclorometano a 98:2 de diclorometano:MeOH).

[0203] Se aislaron 29 mg del compuesto deseado como mezcla de confórmers.

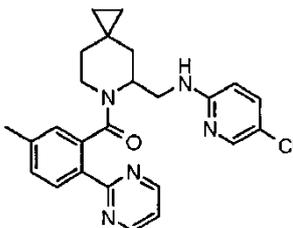
EM (IEN): m/z 436 [MH]⁺

RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmers. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 8,08-8,07 (d, 1 H) 7,95-7,92 (m, 1 H) 7,85-7,79 (m, 2H) 7,7 (s, 2H) 7,35-7,33 (d, 1 H) 6,40-6,38 (d, 1 H) 5,61-5,60 (d, 1 H) 5,21-5,14 (m, 1 H) 3,90-3,84 (m, 1 H) 3,66-3,59 (m, 1 H) 3,41-3,32 (m, 1 H) 3,11-3,01 (m, 1 H) 2,45 (s, 3H) 2,29-2,21 (dd, 1 H) 1,99-1,85 (m, 1 H) 1,19-1,16 (d, 1 H) 0,75-0,68 (d, 1 H) 0,58-0,27 (m, 4H).

Ejemplo 61:

Compuesto 12:
(±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

[0204]



[0205] A una solución de hidroxibenzotriazol (13 mg, 0,095 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio HCl (23 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (20,4 mg, 0,095 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió (±) N-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-cloropiridin-2-amina (Intermedio 8,20 mg,

0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 ml). Después del secado sobre Na₂SO₄ y la filtración, la fase orgánica se evaporó al vacío y se purificó mediante un cartucho SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano:MeOH (de diclorometano a diclorometano:MeOH 98:2).

5

[0206] Se aislaron 10 mg del compuesto deseado como mezcla de confórmeros.

EM (IEN): m/z 446 [MH]⁺

RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmeros. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 8,80-8,77 (m, 1 H) 8,64-8,6 (d, 1 H) 8,36-8,31 (d, 1H) 8,08-8,04 (m, 1H) 7,43-7,17 (m, 3H) 7,08-7,03 (t, 1 H) 6,36-6,31 (d, 1 H) 5,79 (bs, 1 H) 5,19-5,11 (m, 1 H) 4,00-3,89 (m, 1 H) 3,71-3,62 (m, 1 H) 3,50-3,39 (m, 1 H) 3,37-3,21 (m, 1 H) 2,45 (s, 3H) 2,31-2,24 (dd, 1 H) 1,99-1,88 (dt, 1 H) 1,25-1,19 (d, 1 H) 0,75-0,68 (d, 1 H) 0,60-0,13 (m, 4H).

10

[0207] La mezcla enantiomérica de (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona (compuesto 12, 550 mg) se separó por HPLC preparativa quiral (condiciones cromatográficas preparativas: método B) para dar el enantiómero sencillo (Compuestos 13):

15

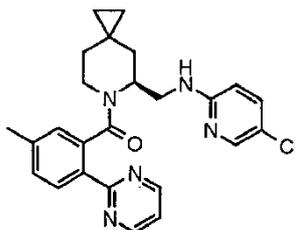
Ejemplo 62:

20

Compuesto 13:
(S)-5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-pirimidin-2-il)fenil)metanona (Isómero A)
 Tiempo de retención de HPLC: 9 min (150 mg).

25

[0208]



[0209] De forma alternativa, se obtuvo el Compuesto 13 mediante el siguiente procedimiento: se disolvieron ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (428 mg, 2 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO 2008147518), el intermedio 34 (500 mg, 2 mmol) y DIPEA (0,65 ml) en DCM (5 ml) a 0 °C, después se añadió T3P (al 50 % en DCM, 1,5 g). La mezcla se agitó a reflujo durante 8 horas, después a TA durante una noche. La reacción se lavó con NaOH 1 M y agua, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 95/05). Se aislaron 180 mg del compuesto deseado.

30

EM (IEN): m/z 446 [MH]⁺

RMN ¹H [el producto está presente como una mezcla de confórmeros. La asignación se refiere al componente principal] (CDCl₃) δ ppm 8,80-8,77 (m, 1 H) 8,64-8,6 (d, 1 H) 8,36-8,31 (d, 1 H) 8,08-8,04 (m, 1 H) 7,43-7,17 (m, 3H) 7,08-7,03 (t, 1 H) 6,36-6,31 (d, 1H) 5,79 (bs, 1 H) 5,19-5,11 (m, 1 H) 4,00-3,89 (m, 1H) 3,71-3,62 (m, 1 H) 3,50-3,39 (m, 1 H) 3,37-3,21 (m, 1 H) 2,45 (s, 3H) 2,31-2,24 (dd, 1 H) 1,99-1,88 (dt, 1 H) 1,25-1,19 (d, 1 H) 0,75-0,68 (d, 1 H) 0,60-0,13 (m, 4H).

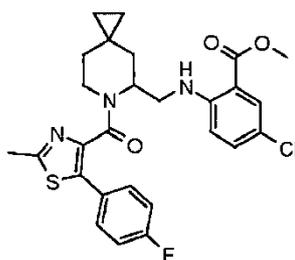
40

Ejemplo 64:

Compuesto 15: (±)
5-cloro-2-((6-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-5-il)metilamino)benzoato de metilo

45

[0210]



50

[0211] A una solución de hidroxibenzotriazol (13 mg, 0,097 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio HCl (23 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió

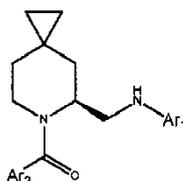
ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (23 mg, 0,097 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió (\pm) 2-(6-azaespiro[2,5]octan-5-ilmetilamino)-5-clorobenzoato de metilo (intermedio 10) (20 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 5 ml).

[0212] Después del secado sobre Na_2SO_4 y la filtración, la fase orgánica se secó al vacío y se purificó mediante un cartucho de SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano:MeOH (de diclorometano a diclorometano:MeOH 98:2). Se aislaron 35 mg del compuesto deseado.

EM (IEN): m/z 528 $[\text{MH}]^+$

Ejemplos 64-87: preparación de los compuestos 16-35, 37-39

[0213]



[0214] En la fórmula anterior, Ar_1 es Q y Ar_2 es R en la Fórmula (VIa).

Procedimiento general 6:

[0215] Se agitaron $\text{Ar}_2\text{-COOH}$ (1 equiv.; preparado de acuerdo con el documento WO 2008147518 para los compuestos 19, 20, 26-35, 37-39 y de acuerdo con el documento US 3282927 para los compuestos 16, 17, 18, 21-25), HOBT (1 equiv.) y EDCI.HCl (1,5 equiv.) disueltos en diclorometano (5 ml/mmol) a 25 °C durante 0,5-2 horas, después se añadieron los intermedios 34-45 disueltos en diclorometano. Después de 18 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1)

Procedimiento general 7:

[0216] Se disolvieron $\text{Ar}_2\text{-COOH}$ (1 equiv.; preparado de acuerdo con el documento WO 2008147518 para los compuestos 19, 20, 26-39 y de acuerdo con el documento US 3282927 para los compuestos 16, 17, 18, 21-25), los intermedios 34-45 (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en diclorometano (5 ml/mmol) a 0 °C, después se añadió T3P (al 50 % en diclorometano, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a reflujo durante 3-5 horas, después a TA durante una noche. La reacción se lavó con NaOH 1 M y agua, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1). La pureza enantiomérica se calculó como exceso enantiomérico (% ee) por métodos HPLC quiral.

[0217] De acuerdo al procedimiento general 6 o 7, se prepararon los siguientes compuestos:

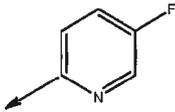
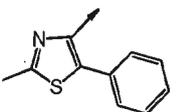
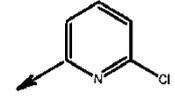
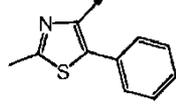
Comp.	Nombre	Procedimiento	% de rendimiento
16	(S)-(5-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona	6	63
17	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona	6	83
18	(S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	82
19	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona	6	80
20	(S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	78
21	(S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	60
22	(S)-(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona	6	63
23	(S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	80
24	(S)-(5-(((4,6-difluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona	6	80

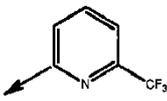
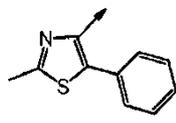
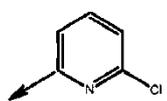
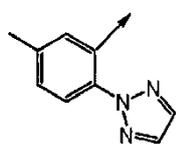
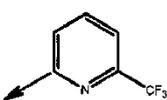
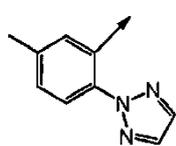
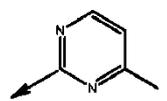
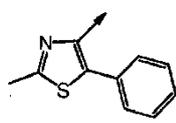
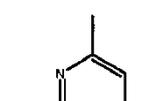
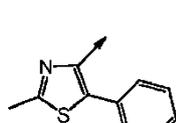
Comp.	Nombre	Procedimiento	% de rendimiento
25	(S)-(5-(((6-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona	6	71
26	(S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	52
27	(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	7	44
28	(S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	13
29	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona	6	56
30	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirazin-2-il)-fenil)metanona	6	9
31	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona	6	17
32	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(piridin-2-il)fenil)metanona	6	54
33	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(piridin-2-il)fenil)metanona	6	76
34	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(piridin-2-il)fenil)metanona	6	32
35	(S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	50
37	(S)-(2,5-diclorofenil)(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	55
38	(S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	34
39	(S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	6	50

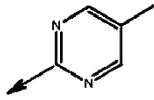
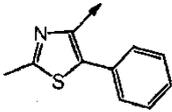
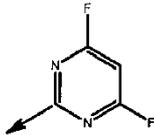
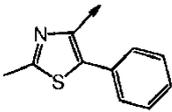
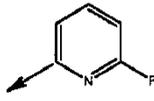
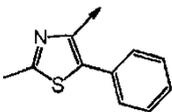
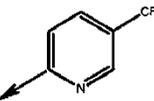
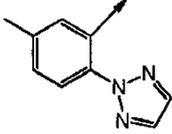
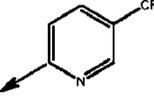
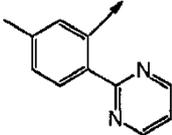
Caracterización de los compuestos 16-39:

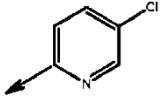
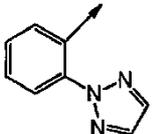
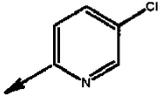
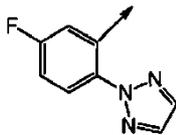
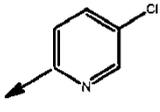
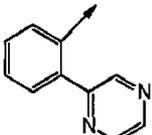
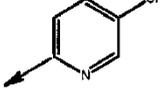
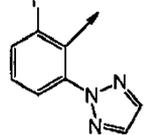
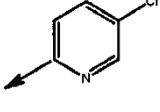
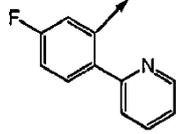
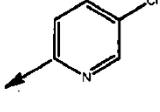
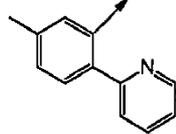
[0218]

5

Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
16			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,87-7,95 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 1H), 6,32-6,54 (m, 1H), 4,71-5,41 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,94-3,23 (m, 3H), 1,84-2,12 (m, 1H), 1,28-1,46 (m, 1H), 0,88-1,15 (m, 1H), 0,59-0,76 (m, 1H), 0,41-0,52 (m, 2H), 0,17-0,82 (m, 2H)	IEN+ m/z 459 [M+Na] ⁺	98* Método D
17			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,25-7,55 (m, 6H), 6,52-6,59 (m, 1H), 6,23-6,40 (m, 1H), 5,13-5,53 (m, 1H), 3,90-4,76 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,93-3,47 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 3H), 1,79-2,2 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 1H), 0,87-1,14 (m, 1H), 0,57-0,74 (m, 1H), 0,38-0,50 (m, 2H), 0,17-0,29 (m, 2H)	IEN+ m/z 475 [M+Na] ⁺	40

Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
18			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,30-7,55 (m, 6H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 1H), 5,25-5,70 (m, 1H), 4,65-5,15 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,2-3 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 3H), 1,75-2,15 (m, 1H), 0,80-1,15 (m, 1H), 0,55-0,75 (m, 1H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,15-0,30 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 487 [M+Na] ⁺	40
19			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,75-7,97 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,08-7,26 (m, 1H), 6,37-6,65 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,27-4,83 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,11-2,30 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 1H), 0,70-1,07 (m, 1H), 0,44-0,62 (m, 2H), 0,16-0,40 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 459 [M+Na] ⁺	40
20			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,72-7,86 (m, 2H), 7,45-7,58 (m, 1H), 7,15-7,36 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,62-6,82 (m, 1H), 5,79-6,37 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,71-4,82 (m, 1H), 3,19-4,37 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,36-3,58 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,08-1,35 (m, 1H), 0,55-0,76 (m, 1H), 0,19-0,52 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 493 [M+Na] ⁺	40
21			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,07-8,17 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 5H); 6,39-6,44 (m, 1H), 4,73-5,20 (m, 1H), 3,73-4,10 (m, 2H), 3,01-3,42 (m, 2H), 2,74- 2,67 (m, 3H), 2,31-2,36 (m, 3H), 1,80-2,14 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,58-1,11 (m, 2H), 0,35-0,52 (m, 2H), 0,15-0,28 (m, 2H),	IEN ⁺ m/z 434 [M+H] ⁺	90
22			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,35-7,55 (m, 5H), 6,35 (m, 1H), 4,70-5,35 (m, 1H), 3,73-4,10 (m, 2H), 3,01-3,42 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 3H), 2,31-2,36 (m, 3H), 1,80-2,14 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,58-1,11 (m, 2H), 0,35-0,52 (m, 2H), 0,15-0,28 (m, 2H),	IEN ⁺ m/z 448 [M+H] ⁺	90

Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
23			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 4,73-5,35 (m, 1H), 3,75-4,20 (m, 2H), 3,03-3,45 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 0,80-1,20 (m, 1H), 0,55-0,75 (m, 1H), 0,25-0,52 (m, 2H), 0,15-0,20 (m, 2H),	IEN ⁺ m/z 434 [M+H] ⁺	90
24			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,30-7,55 (m, 6H), 5,70-5,95 (m, 1H), 4,75-5,30 (m, 1H), 3,55-4,20 (m, 1H), 3,02-3,25 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 3H), 1,55-2,20 (m, 2H), 0,60-1,15 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,20-0,32 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 456 [M+H] ⁺	90
25			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,32-7,53 (m, 6H), 6,10-6,25 (m, 1H), 6,07-6,9 (m, 1H), 4,70-5,20 (m, 1H), 3,88-4,10 (m, 1H), 2,95-3,50 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 3H), 1,30-2,10 (m, 3H), 0,60-1,15 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,20-0,29 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 437 [M+H] ⁺	40
26			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,22-8,38 (m, 1H), 7,94-8,14 (m, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,0-7,24 (m, 1H), 6,48-6,66 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,34-4,84 (m, 1H), 3,89-4,0 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,21-3,44 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 1H), 2,26-2,46 (m, 3H), 1,89-2,17 (m, 1H), 1,02-1,28 (m, 1H), 0,19-0,63 (m, 4H)	IEN+ m/z 493 [M+Na] ⁺	40
27			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,80-8,94 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,11-8,40 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 1H), 7,04-7,36 (m, 2H), 6,18-6,63 (m, 2H), 5,18-5,40 (m, 1H), 4,41-4,92 (m, 1H), 3,98-4,20 (m, 1H), 3,70-3,95 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 1H), 2,95-3,12 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 3H), 1,92-2,24 (m, 1H), 0,73-1,11 (m, 1H), 0,21-0,66 (m, 4H)	IEN+ m/z 504 [M+Na] ⁺	40

Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
28			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,05-8,11 (m, 2H), 7,87-8,0 (m, 2H), 7,40-7,75 (m, 3H), 7,04-7,20 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,65-3,95 (m, 2H), 3,0-3,40 (m, 3H), 1,90-2,30 (m, 2H), 1,25-1,45 (m, 2H) 0,25-0,65 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 423 [M+H] ⁺	98
29			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,05-8,07 (m, 1H), 7,70-7,93 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,08-3,40 (m, 2H), 1,90-2,28 (m, 2H), 1,05-1,45 (m, 2H) 0,15-0,65 (m, 4H),	IEN ⁺ m/z 441 [M+H] ⁺	98
30			RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 8,70-8,71 (m, 1H), 8,66-8,69 (m, 2H), 7,80-7,97 (m, 1H), 7,38-7,80 (m, 3H), 6,90-7,10 (m, 2H), 6,45-6,55 (m, 1H), 4,45-4,90 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 3H), δ -2,94-2,97 (m, 1H) 1,82-2,0 (m, 1H), 1,021-1,024 (m, 1H), 0,58-0,82 (m, 2H), 0,14-0,41 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 434 [M+H] ⁺	98
31			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,05-8,08 (m, 1H), 7,75-7,95 (m, 3H), 7,30-7,51 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 6,29-6,45 (m, 1H), 5,66-5,75 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,61-4,90 (m, 1H), 3,35-4,02 (m, 3H), 2,05-2,47 (m, 1H) 1,05-1,25 (m, 1H), 0,60-0,90 (m, 2H), 0,19-0,58 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 441 [M+H] ⁺	98
32			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,70 (m, 1H), 8,03-8,41 (m, 1H), 7,66-7,93 (m, 3H), 7,05-7,40 (m, 3H), 6,46-6,83 (m, 1H), 6,01-6,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,20-4,70 (m, 2H), 3,48-3,81 (m, 2H), 2,90-3,30 (m, 2H) 1,50-2,35 (m, 2H), 0,76-1,20 (m, 2H), 0,05-0,60 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 451 [M+H] ⁺	98
33			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,65-8,70 (m, 1H), 8,03-8,40 (m, 1H), 6,99-7,82 (m, 6H), 6,50-6,75 (m, 1H), 6,02-6,23 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,2-4,75 (m, 1H), 3,50-3,85 (m, 2H), 2,85-3,20 (m, 1H), 1,50-2,10 (m, 2H), 1,50-2,35 (m, 2H), 0,76-1,15 (m, 2H), 0,05-0,65 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 447 [M+H] ⁺	98

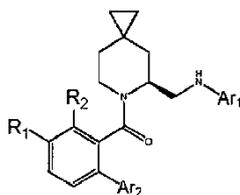
Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
34			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,60-8,80 (m, 1H), 7,80-8,06 (m, 1H), 7,55-7,75 (m, 2H), 7,20-7,50 (m, 4H), 6,90-7,20 (m, 1H), 5,90-6,47 (m, 1H), 4,54-5,19 (m, 1H), 3,75-4,0 (m, 1H), 3,35-3,70 (m, 2H), 2,85-3,30 (m, 1H), 1,96-2,54 (m, 2H), 0,75-1,10 (m, 2H), 0,09-0,60 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 451 [M+H] ⁺	98
35			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,02-7,53 (m, 9H), 6,26-6,32 (m, 1H), 4,80-5,08 (m, 1H), 4,19-4,70 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,70-3,45 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 7H), 1,40-1,70 (m, 1H), 0,65-0,90 (m, 1H), 0,01-0,51 (m, 5H);	IEN ⁺ m/z 427 [M+H] ⁺	90
37			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,29-7,34 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,67-7,06 (m, 1H), 6,30-6,38 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,50-5,01 (m, 2H), 3,10-3,98 (m, 3H), 2,05-2,48 (m, 9H), 0,75-1,20 (m, 2H), 0,33-0,58 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 420 [M+H] ⁺	90
38			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,76-8,01 (m, 1H), 7,05-7,51 (m, 10H), 6,01-6,50 (m, 1H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,18-4,71 (m, 1H), 2,87-3,66 (m, 2H), 1,45-2,12 (m, 2H), 0,69-2,15 (m, 1H), 0,25-0,55 (m, 4H), 0,01-0,50 (m, 2H)	IEN ⁺ m/z 433 [M+H] ⁺	98
39			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,96-8,15 (m, 1H), 7,04-7,55 (m, 9H), 6,38-6,45 (m, 1H), 5,0-5,45 (m, 1H), 4,16-4,91 (m, 1H), 2,93-3,76 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 3H), 1,45-2,07 (m, 2H), 0,50-1,14 (m, 2H), 0,02-0,48 (m, 5H)	IEN ⁺ m/z 414 [M+H] ⁺	98

* Los compuestos se purificaron adicionalmente por HPLC quiral para obtener productos enantioméricamente puros

Ejemplos 87-93: preparación de los compuestos 40 - 46

[0219]

5



[0220] En la fórmula anterior, Ar₁ es Q y el grupo fenilo sustituido con R₁, R₂, Ar₂ es R en la fórmula (VIa).

10

Procedimiento general 8:

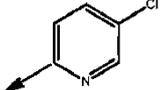
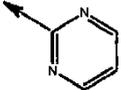
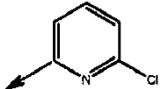
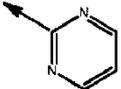
[0221] Los intermedios 46-50 (1 equiv.) se disolvieron en DMF seca (20 ml/mmol), después se añadieron CsF (2 equiv.), CuI (0,2 equiv.), $[\text{Ph}_3\text{P}]\text{Pd}$ (0,1 equiv.) y el Ar2-tributilestanano correspondiente (1,5 equiv.; preparado de acuerdo con Eur. J. Org. Chem. 2003. 1711-1721). La mezcla se calentó a 130 °C durante 10 minutos (microondas), después se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH 9/1). La pureza enantiomérica se calculó como exceso enantiomérico (% ee) por métodos HPLC quirales.

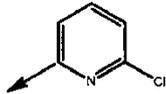
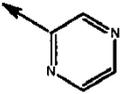
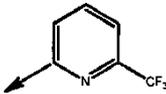
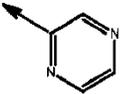
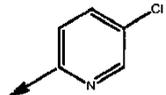
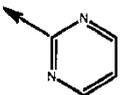
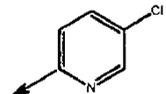
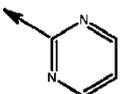
[0222] De acuerdo con el procedimiento general 8, se prepararon los siguientes compuestos:

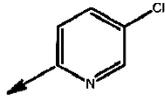
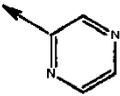
Comp.	Nombre	% de Rendimiento
40	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona	30
41	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona	55
42	(S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona	18
43	(S)-(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona	5
44	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona	15
45	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona	11
46	(S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona	17

Caracterización de los compuestos 40-46:

[0223]

Comp.	Ar1	Ar2	R1	R2	RMN ^1H	EM	% ee
40			H	H	RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,80-8,98 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,08-8,42 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,60-7,90 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 4H), 6,20-6,45 (m, 1H), 4,75-5,20 (m, 1H), 4,0-4,45 (m, 1H), 3,01-3,95 (m, 3H), 1,90-2,34 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 1H), 0,68-1,20 (m, 1H), 0,20-0,65 (m, 4H)	IEN $^+$ m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$	98
41			Me	H	RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,79-9,0 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,13-8,36 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 5,86-6,64 (m, 2H), 5,22-5,96 (m, 1H), 4,64-5,17 (m, 1H), 3,91-4,40 (m, 1H), 3,45-3,73 (m, 1H), 3,01-3,40 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 3H), 1,91-2,29 (m, 2H), 1,22-1,66 (m, 1H), 0,19-0,74 (m, 4H)	IEN $^+$ m/z 470 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	40

Comp.	Ar1	Ar2	R1	R2	RMN ¹ H	EM	% ee
42			Me	H	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,41-8,93 (m, 3H), 7,55-7,72 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,12-7,40 (m, 3H), 5,95-6,65 (m, 3H), 5,0-5,45 (m, 1H), 4,30-4,77 (m, 1H), 3,69-3,91 (m, 1H), 3,43-3,63 (m, 1H), 2,91-3,39 (m, 2H), 2,23-2,47 (m, 3H), 0,71-2,0 (m, 1H), 0,77-1,28 (m, 3H), 0,15-0,63 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 470 [M+Na] ⁺	40
43			Me	H	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,93 (m, 1H), 8,41-8,67 (m, 2H), 7,20-7,67 (m, 4H), 6,83-7,08 (m, 1H), 6,22-6,69 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,43-4,76 (m, 1H), 3,6-3,95 (m, 1H), 3,18-3,54 (m, 2H), 2,17-2,48 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,77-1,28 (m, 1H), 0,2-0,65 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 504 [M+Na] ⁺	98* Método E
44			F	H	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,80-8,93 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,24-8,50 (m, 1H), 7,83-8,08 (m, 1H), 6,89-7,40 (m, 4H), 6,17-6,56 (m, 1H), 5,11-5,25 (m, 1H), 4,3-4,9 (m, 1H), 3,6-4,0 (m, 2H), 3,01-3,47 (m, 2H), 1,92-2,38 (m, 1H), 1,45-1,8 (m, 1H), 0,65-1,12 (m, 1H), 0,17-0,59 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 474 [M+Na] ⁺	98* Método E
45			H	F	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,82-8,92 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,17-8,28 (m, 1H), 7,81-8,02 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,01-7,35 (m, 3H), 6,28-6,57 (m, 1H), 4,79-5,32 (m, 1H), 3,90-4,18 (m, 1H), 3,35-3,77 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,27-2,56 (m, 1H), 1,84-2,19 (m, 1H), 1,18-1,29 (m, 1H), 0,73-1,10 (m, 1H), 0,17-0,70 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 474 [M+Na] ⁺	98

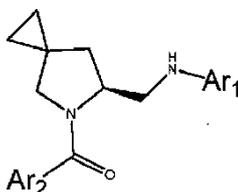
Comp.	Ar1	Ar2	R1	R2	RMN ¹ H	EM	% ee
46			F	H	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,55-7,78 (m, 2H), 7,13-7,37 (m, 6H), 6,95 (m, 1H), 4,71-5,07 (m, 1H), 3,6-3,95 (m, 1H), 3,20-3,55 (m, 2H), 1,99-2,18 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,85-1,30 (m, 0,16-0,65 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 474 [M+Na] ⁺	40

* Los compuestos se purificaron adicionalmente por HPLC quiral para obtener productos enantioméricamente puros

Ejemplo 89-95: preparación de los compuestos 47 - 53

[0224]

5



[0225] En la fórmula anterior, Ar₁ es Q y Ar₂ es R en la Fórmula (VIa).

10 Procedimiento general 9:

[0226] Se agitaron Ar₂-COOH (1 equiv.; preparado de acuerdo con el documento WO 2008147518 para los compuestos 49-51), HOBT (1 equiv.) y EDCI.HCl (1,5 equiv.) disueltos en diclorometano (5 ml/mmol), a 25 °C durante 0,5-2 horas, después se añadieron los intermedios 67-68 disueltos en diclorometano. Después de 18 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1)

Procedimiento general 10:

20 [0227] Se disolvieron Ar₂-COOH (1 equiv.; preparado de acuerdo con el documento WO 2008147518 para los compuestos 49-51 y de acuerdo con el documento US 3282927 para los compuestos 47-48), los intermedios 67-68 (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en diclorometano (5 ml/mmol) a 0 °C, después se añadió T3P (al 50 % en DCM, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a reflujo durante 3-5 horas, después a TA durante una noche. La reacción se lavó con NaOH 1 M y agua, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1).

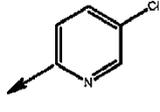
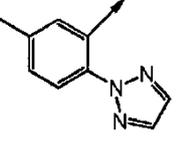
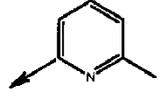
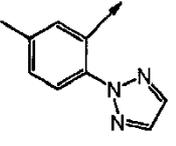
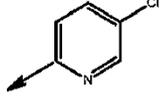
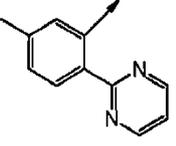
[0228] La pureza enantiomérica de todos los compuestos se calcularon como exceso enantiomérico (% ee) por métodos HPLC quirales.

30 [0229] De acuerdo con el procedimiento general 9 o 10, se prepararon los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre	Procedimiento	Rendimiento %
49	(S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona	9	70
50	(S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona	9	90
51	(S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona	10	37

Caracterización de los compuestos 47-53:

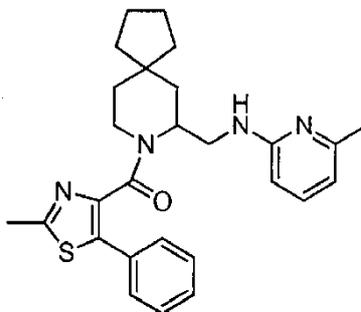
[0230]

Comp.	Ar1	Ar2	RMN ¹ H.	EM	% ee
49			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) 7,99 (s, 1H), 7,69-7,85 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,37-0,69 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 423 [M+H] ⁺	98
50			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 7,85 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 6,48 (dd, 2H), 5,50 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,09-3,91 (m, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 0,09-0,72 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 403 [M+H] ⁺	97
51			RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm 8,67 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,09-6,58 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,37-0,69 (m, 4H)	IEN ⁺ m/z 456 [M+Na] ⁺	97

5

Ejemplo 96:

Compuesto 54: (±)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona

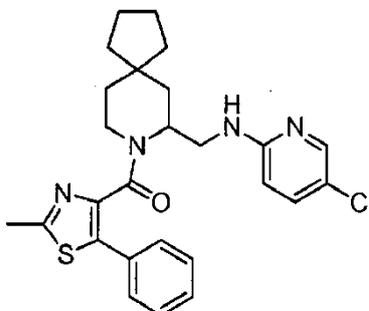
10 **[0231]**

15 **[0232]** Se agitaron ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico, cuya preparación se ha descrito en el documento US 3282927 (85 mg, 0,38 mmol), HOBT (52 mg, 0,38 mmol) y EDCI.HCl (110 mg, 0,578 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 0,5-2 horas, después se añadió el intermedio 75 (100 mg, 0,38 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml). Después de 18 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1). Rendimiento de 36 mg del compuesto del título. EM (IEN) m/z 461 [M+H]⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,20-7,51 (m, 6H) 6,02-6,46 (m, 2H) 4,63-5,07 (m, 1H) 3,60-3,97 (m, 1H) 3,25-3,51 (m, 2H) 2,83-3,07 (m, 1H) 2,61-2,74 (m, 3H) 2,34-2,39 (m, 3H) 1,76-1,11 (m, 12H) 0,71-0,92 (m, 1H).

20

Ejemplo 97:

Compuesto 55: (±)(7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

5 **[0233]**

10 **[0234]** Se agitaron ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico, cuya preparación se ha descrito en el documento US 3282927 (78 mg, 0,35 mmol), HOBT (48 mg, 0,35 mmol) y EDCI.HCl (102 mg, 0,53 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 0,5-2 horas, después se añadió el intermedio 76 (100 mg, 0,38 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml). Después de 18 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 9/1). Rendimiento de 52 mg del compuesto del título. EM (IEN) m/z 503 [M+Na]⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,91-8,03 (m, 1H) 7,23-7,49 (m, 6H) 6,29-6,41 (m, 1H) 5,32-5,44 (m, 1H) 4,62-5,01 (m, 1H) 3,75-3,95 (m, 1H) 3,36-3,63 (m, 1H) 3,32-3,25 (m, 1H) 2,82-3,20 (m, 1H) 2,61-2,74 (m, 3H), 1,11-1,89 (m, 12H), 0,76-0,95 (m, 1H).

Ejemplo 9820 Evaluación de los efectos de los compuestos de la invención

25 **[0235]** Se ha determinado la utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas del receptor de la orexina 1 (OX1) mediante metodologías bien conocidas por los expertos en la materia, incluyendo la medida "FLIPR" de los niveles del calcio intracelular, [Ca²⁺]_i (D. Smart, J.C. Jerman, S.J. Brough, S.L. Rushton, P.R. Murdock, F. Jewitt, N.A. Elshourbagy, C.E. Ellis, D.N. Middlemiss & F. Brown; British Journal of Pharmacology (1999) 128, 1-3).

30 **[0236]** En un experimento típico, la actividad antagónica frente a los receptores OX1 y OX2 humanos se determina utilizando células CHO y HEK-293 transfectadas con receptores OX1 y OX2 recombinantes humanos, respectivamente, sembrados a una densidad de 2 y 3 x 10⁴ células/pocillo en una placa fluorométrica de 96 pocillos. De este modo, la placa se cargó con colorante de calcio (Fluo-4NW/probenecid en HBSS, Hepes 20 mM, pH 7,4; Invitrogen) a 37 °C durante 60 min. Posteriormente, se equilibró la temperatura a 22 °C durante 15 min y se midió la [Ca²⁺]_i directamente sobre la placa utilizando un lector de placas fluorescente (CellLux Perkin Elmer).

35 **[0237]** Se disolvieron los compuestos de la invención 1-11 en DMSO, se diluyeron en HBSS (DMSO, 0,3 % final) y se añadieron a los pocillos. En este ensayo se han ensayado otros 5 compuestos, con similares estructuras sustituyentes con respecto a los compuestos de la invención pero sin el anillo espiro, para su comparación. Después de 5 min, las células CHO se activaron con orexina-A, 3 nM mientras que las células HEK-293 se activaron con orexina-B, 10 nM.

40 **[0238]** Los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en el medio (DMSO, 0,3 %, final), se analizaron en el intervalo de concentración 1 nM-1 μM (cada concentración por duplicado). La actividad antagonista se ha expresado como pK_b (logaritmo de la constante de disociación aparente utilizando la ecuación de Cheng Prusoff modificada).

45 **[0239]** Los compuestos de los siguientes ejemplos ensayados de acuerdo con este ejemplo proporcionaron pK_b como sigue:

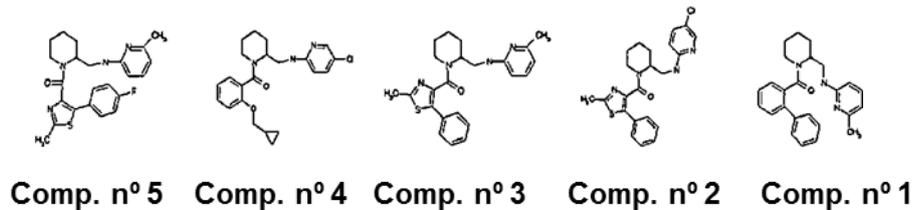
Compuesto	pK _b OX1	pK _b OX2
1	6,8	<5,0
2	8,2	<5,0
3	7,4	NA
4	7,6	NA
5	7,9	<6,0
6	6,8	NA
7	7,6	<5,0
8	7,7	<5,0

Compuesto	pKb OX1	pKb OX2
9	7,0	<5,0
10	7,4	NA
11	7,5	NA
12	7,3	NA
13	7,6	NA
15	6,9	<5,0
16	7,2	NA
17	7,5	<5,0
18	7,3	<5,0
19	6,9	NA
20	7,3	NA
21	6,9	NA
22	7,7	<5,0
23	7,3	NA
24	7,0	NA
25	7,4	NA
26	7,6	NA
27	7,9	NA
28	7,6	NA
29	7,5	NA
30	7,2	NA
31	7,8	NA
32	7,2	NA
33	8,8	NA
34	7,7	NA
35	8,3	7,1
37	6,8	<5,0
38	7,7	NA
39	7,9	<5,0
40	7,5	NA
41	7,2	NA
42	7,6	NA
43	8,0	NA
44	7,8	NA
45	8,0	NA
46	6,8	NA
49	8,1	<5,0
50	7,1	<5,0
51	8,2	<5,0
54	7,2	<4,0
55	7,4	<4,0
comparación 1	6,9	7,5
comparación 2	8,0	7,6
comparación 3	9,0	8,5
comparación 4	8,5	6,8
comparación 5	8,5	8,4

Estructura de compuestos de comparación

[0240]

5



[0241] NA: valor de Cl_{50} no calculable. La curva de concentración respuesta mostró menos de un 25 % del efecto a la concentración más elevada ensayada.

10

[0242] $\leq 5,0$ o $\leq 6,0$: valor de CI_{50} superior a la concentración más elevada ensayada. La curva de concentración respuesta mostró menos de un 50 % del efecto a la concentración más elevada ensayada.

5 **[0243]** Como se muestra en la tabla, los compuestos de la invención resultaron sorprendentemente selectivos frente al receptor OX1, a diferencia de los compuestos comparativos, que mostraron actividad antagonista frente a los receptores OX1 y OX2.

10 **[0244]** Específicamente el compuesto 2, que tenía una estructura casi idéntica al compuesto comparativo 2 separado del anillo espiro, dio como resultado una elevada selectividad frente al receptor OX1. Se ha observado el mismo comportamiento entre el compuesto 1 y el compuesto comparativo 3, el compuesto 7 y el compuesto comparativo 4 y el compuesto 8 y el compuesto comparativo 5.

Ejemplo 99

15 **[0245]** Se estudió la farmacocinética del compuesto 4 en ratas Han Wistar macho. Se trataron las ratas por vía intravenosa y oral (n=3 para cada ruta de dosis) con una solución del compuesto 2 a la dosis de 1 mg/kg, formulada en ácido láctico 150 mM pH 4,5 en agua, DMSO al 5 %, TWEEN 80 al 10 %. Se colocó una cánula en la yugular a las ratas para un muestreo en serie, se adquirió un perfil completo de cada rata. Otro grupo de ratas (n=3) se trató por vía intravenosa y se sacrificó tras extraer durante 1 hora sangre arterial para evaluar la penetración en el cerebro. El
20 plasma y los extractos cerebrales se analizaron de manera cuantitativa utilizando un método bioanalítico específico y sensible a CL-EM/EM. Se limitaron las variaciones interindividuales entre las tres ratas en cada grupo (los CV para los parámetros farmacocinéticos estuvieron por debajo del 30 %).

25 **[0246]** tras la inyección intravenosa, el compuesto estuvo disponible en la circulación sistémica con valores del AUB de aproximadamente 740 ng.h/ml. Los valores promedio del aclaramiento fueron aproximadamente de 320 ml/h representando el 40 % del flujo de sangre del hígado de rata, lo que sugirió un aclaramiento moderado y la extracción hepática. El volumen promedio de distribución (V_{ss}) fue de 330 ml, que fue dos veces el volumen total corporal de agua de la rata, sugiriendo una distribución moderada del compuesto fuera del compartimento de la sangre.

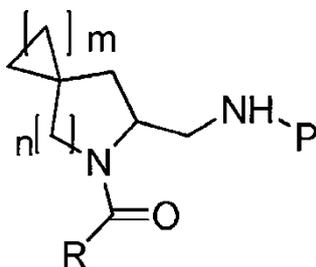
30 **[0247]** Tras la administración oral, la absorción fue bastante rápida alcanzándose una concentración máxima clara en 30 minutos para los tres animales. La ABC promedio fue de aproximadamente 360 ng.h/ml representando aproximadamente el 50 % de la ABC tras la administración intravenosa.

35 **[0248]** Una hora después de la administración intravenosa, el nivel plasmático arterial promedio fue de 126 ng/ml, el nivel cerebral total promedio fue de 83 ng/g. La relación de concentraciones en cerebro/plasma dio como resultado 0,66 indicando una penetración en el cerebro del compuesto significativa.

40 **[0249]** En conclusión, el compuesto 2 administrado a ratas a 1 mg/kg dio como resultado un moderado aclaramiento del fármaco con un moderado volumen de distribución con buenas características de penetración en el cerebro. Administrado como una solución oral, el compuesto 2 presentó una buena biodisponibilidad oral absoluta del 50 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto espiro-amino de Fórmula (VI):



VI

(VI)

5

en la que

m es 1 o 2 o 3

10 n es 1 o 2,

R se selecciona entre un anillo aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), un átomo halógeno, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilcarbonilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno;

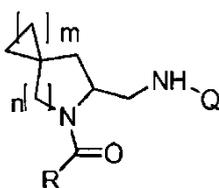
15

P es un sustituyente Q o COQ, en el que Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, imidazotriazolilo, estando dicho Q opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, carbamido, metilcarbamido, carboxi, metilcarboxi;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

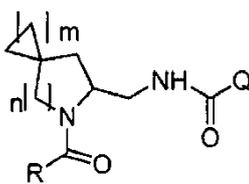
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que P es Q y es un compuesto de Fórmula (VIa):



VIa

25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que P es COQ y es un compuesto de Fórmula (VIb):



VIb

30

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que n es 2 y m es 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, en el que R es fenilo o un anillo heterocíclico.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que cuando R es un anillo heterocíclico, este es un anillo de tiazol.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el anillo de tiazol está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, fenilo, fenilo sustituido con uno o más halógenos.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre ciclopropil-alquilo (C₁-C₃), triazolilo, pirimidilo.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Q es un anillo de piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en trifluorometilo, carboxi, metilo y halógeno.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que m = 2 y n = 2.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que m = 3 y n = 2.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Q es piridilo sustituido con trifluorometilo o piridilo sustituido con alquilo (C₁-C₃) y R es un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados entre S, O y N, estando dicho R sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₃) y halógeno.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que m = 1 y n = 1.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Q es piridilo sustituido con uno o más halógenos o piridilo sustituido con alquilo (C₁-C₃) y R es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₃) y un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, estando dicho compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:
- (±) (2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (R)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (R)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (±)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanona
 (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona
 (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (±)(5-((5-cloropiridin-2-ilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (±) 5-cloro-2-((6-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-5-il)metil-amino)benzoato de metilo
 (S)-(5-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(5-(((5-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((4,6-difluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-(((6-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-metanona
 (S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(5-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirazin-2-il)fenil)metanona

- (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(piridin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(piridin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(piridin-2-il)fenil)metanona
 5 (S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(2,5-diclorofenil)(5-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-[1,1'-bifenil]-2-il(5-(((4-metilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 10 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((6-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-metil-2-(pirazin-2-il)fenil)(5-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 15 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirazin-2-il)fenil)metanona
 (S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
 (S)-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona
 (S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
 20 (±)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(7-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)metanona
 (±)(7-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto es

- (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona o
 (S)-(5-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

25

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como medicamento.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

30

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en el tratamiento de patologías que requieren el uso de un antagonista de la orexina 1, donde la patología se selecciona entre obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, farmacodependencias y alcoholemia, esquizofrenia.