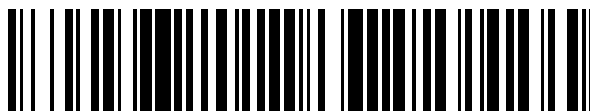


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 635**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 207/10 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 211/42 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2011** **E 11824274 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2640699**

54 Título: **Derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados**

30 Prioridad:

17.11.2010 WO PCT/IB2010/055231

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

10.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 553 635 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).

DESCRIPCION

Derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados

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

El ALXR (alias del Receptor Lipoxina A4, FPRL1, FPRL2; divulgado en la Patente WO 2003/082314 como secuencia nucleótida SEC ID NO:1 y secuencia aminoácida SEC ID NO:2) es un miembro de la familia del receptor emparejado de la proteína G. El ALXR se ha encontrado que media en la movilización del calcio en respuesta a la alta concentración del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Además, un metabolito del lípido, la lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se encontró que unen el ALXR con alta afinidad e incrementa la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en células transfectadas de ALXR (Chiang y otros, *Pharmacol. Rev.*, vol. 58, págs. 463-487, (2006)). Los efectos de la LXA4 han sido evaluados en una diversidad de modelos animales de enfermedades; y se ha demostrado que la LXA4 tiene potentes actividades anti-inflamatoria y de pro-resolución. Los modelos de enfermedades en los que la LXA4, o derivados, o análogos estables, demostraron actividades *in vivo*, son, por ejemplo, inflamación dérmica, bolsa de aire dorsal, isquemia/lesión por reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, sepsis, lesión corneal, angiogénesis, periodontitis, hiperalgnesia inducida por carrageenano, y enfermedad de injerto-contrahuésped (GvHD) (Schwab y Serhan, *Current Opinion in Pharmacology*, págs. 414-429, (2006)). El ALXR ha sido igualmente identificado como un receptor funcional de un diverso número de péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína prión, un péptido obtenido del gp120 de la cepa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)-1_{LAI}, y del beta-amiloide 1-42 (Ab42) (para una revisión, véase, Le y otros, *Protein Pept. Lett.*, vol. 14, págs. 846-853, (2007)), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (AD) en diversas vías cruciales (Yazawa y otros, *FASEB J.*, vol. 15, págs. 2454-2462, (2001)). La activación del ALXR sobre macrófagos y células microgliales inicia una cascada de señales mediadas por la proteína G que incrementa la migración de células direccionales, la fagocitosis, y la liberación de mediadores. Estos episodios pueden explicar la reparación de células mononucleares en la proximidad de placas seniles en las áreas enfermas de cerebro con AD en las que el Ab42 está sobreproducido y acumulado. Aunque la acumulación de leucocitos en los sitios de lesión tisular puede considerarse una respuesta innata al huésped buscada en la clarificación de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados liberan igualmente una diversidad de substancias tales como aniones superóxidos que pueden ser tóxicos para las neuronas. Así, el ALXR puede mediar en respuestas pro-inflamatorias provocadas por Ab42 en cerebro con AD y exacerbar la progresión de la enfermedad. Igualmente, se ha informado que la humanina (HN), un péptido con capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR humano con Ab42 sobre fagocitos mononucleares y líneas de células neuronales y se ha sugerido que la actividad neuroprotectora de la HN puede atribuirse a su ocupación competitiva del ALXR (Ying y otros, *J. Immunol.*, vol. 172, págs. 7078-7085, (2004)).

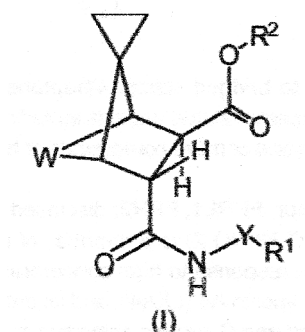
Las propiedades biológicas de los agonistas de ALXR incluyen, pero sin limitarse a ellos, la migración/activación de células monocito/macrófaga/microglia/dendríticas, la migración/activación de neutrófilos, la regulación de la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos, la regulación de la inflamación, la regulación de la producción y/o liberación de citocina, la regulación de producción y/o liberación del mediador proinflamatorio, la regulación de la reacción inmune.

La presente invención proporciona derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados, los cuales son agonistas no péptidos del receptor ALX humano. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener igualmente actividad agonística sobre el receptor FPRL2 humano. Otros derivados spiro[2.4]heptano puenteados que contienen dos grupos amido con actividad agonística sobre el receptor ALX humano han sido divulgados en la Patente WO 2010/134014, publicada el 25 de Noviembre de 2010. Otros derivados éster spiro[2.4]heptano puenteados que contienen un grupo amida y uno éster en configuración *cis*, los cuales son igualmente agonistas no péptidos del receptor ALX humano, han sido divulgados en la Patente WO 2011/163502, publicada el 29 de Diciembre de 2011. Diferentes derivados spiro[2.4]puenteados han sido divulgados en la Patente WO 95/02587. Los compuestos son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades, las cuales responden a la modulación del receptor ALX y/o FPRL2 tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovíricas mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediadas por amiloides (especialmente enfermedad de Alzheimer); además, son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes y para la modulación de respuestas inmunes (especialmente las causadas por vacunación).

Edwards y otros, *Mol. Pharmacol.*, vol. 68, (no. 5), págs. 1301-1310, (2005) divulgan un antagonista del receptor formil/péptido puenteado.

A continuación, se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



en la que

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

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C_1-C_2);

5 **R¹** representa un grupo arilo o uno heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferiblemente mono- o di-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_2) y fluoroalcoxi(C_1-C_2);

R² representa

10 . cicloalquilo(C_3-C_6), el cual está no sustituido o mono-sustituido con $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}-\text{CH}_2-$ o heterociclil-metilo; o

. alquilo(C_2-C_6), el cual está

15 $\diamond$ mono-sustituido con $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, alcoxi(C_1-C_4), o alcoxi(C_1-C_4) el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C_1-C_4); o

$\diamond$ mono- o di-sustituido con hidroxilo; o

. alquilo(C_1-C_6) (preferiblemente alquilo(C_1-C_5)), el cual está mono-sustituido

$\diamond$ con alquilo(C_3-C_6), cuyo cicloalquilo está mono-sustituido con $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

20 $\diamond$ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con (alquilo C_1-C_4) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C_1-C_4); o

25 $\diamond$ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; o

. fluoroalquilo(C_3-C_5), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C_1-C_4); o

30 . heterociclilo, el cual está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) o bencilo y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C_1-C_4);

R³ y **R⁴** representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo(C_1-C_3); y

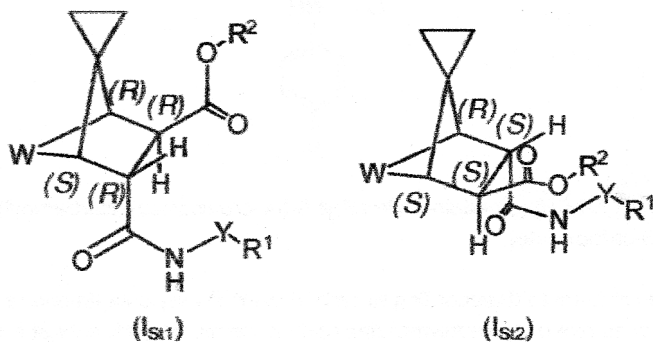
R⁵ y **R⁶** representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo; o

35 **R⁵** y **R⁶** forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;

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

A fin de evitar cualquier duda, la configuración de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) es tal que el sustituyente R^1 -Y-NH-C(O)- está próximo con relación al grupo **W** (posición *endo*), en tanto que el sustituyente R^2 -O-C(O)- está próximo con relación al resto ciclopropilo (posición *exo*).

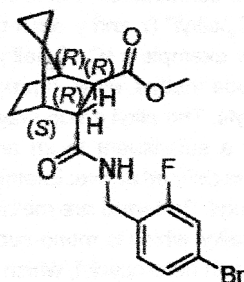
La fórmula I comprende compuestos de fórmula I_{St1} y de fórmula I_{St2} y mezclas de los mismos.



5

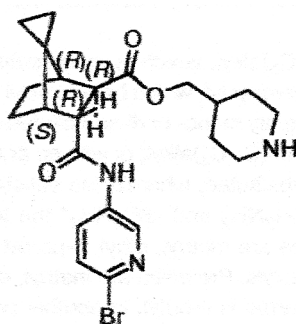
A fin de evitar cualquier duda, los compuestos de fórmula (I) y sus precursores químicos se denominan en analogía a los ejemplos siguientes:

el estereoisómero puro de estructura



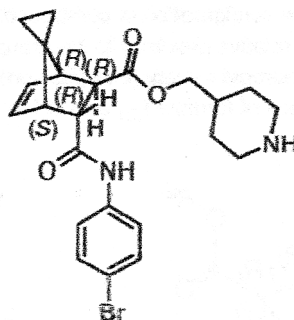
10 se denomina (5*R*)-*N*⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6*R*)-6-metoxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]-heptano]-5-carboxamida;

el estereoisómero puro de estructura



15 se denomina (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato] de piperidin-4-ilmetilo];

el estereoisómero puro de estructura



se denomina (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-[5-((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]hept[2]eno-7,1'-ciclopropano]-6-carboxilato] de piperidin-4-ilmetilo].

- Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos adicionales, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración (Z) o (E), salvo que se indique lo contrario. La compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes, de acuerdo con ello, como mezclas o estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para una persona experta en la técnica.
- Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, salvo que por otra parte una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más limitada.
- El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo(C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero), se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C₁-C₆) contiene desde uno hasta seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. El grupo alquilo puede estar no sustituido o substituidotal como explícitamente se define.
- En el caso de que un grupo alquilo(C₁-C₄) sea un sustituyente de un grupo arilo-, un heteroarilo- o un heterociclilo-, el término "alquilo(C₁-C₄)" significa grupos alquilo(C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo e *iso*-butilo, y siendo el más preferido metilo.
- En el caso de que "**R**²" represente "alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o mono- o di-substituido con hidroxilo", el término "alquilo(C₂-C₆)" significa grupos alquilo(C₂-C₅) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3,3-dimetil-but-1-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, 4-metil-pent-2-ilo, y hex-1-ilo. Los más preferidos son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo y pent-1-ilo (y notablemente etilo y *n*-propilo).
- En el caso de que "**R**²" represente "alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-substituido con cicloalquilo(C₃-C₆), cuyo cicloalquilo está mono-substituido con -NR³R⁴; con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o con un grupo arilo o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono-, di-, o tri-substituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂", el término "alquilo(C₁-C₆)" significa grupos alquilo(C₁-C₆) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, los pentilos isoméricos y los hexilos isoméricos. Los preferidos son etilo, *n*-propilo, *n*-butilo y *n*-pentilo. Los más preferidos son *n*-butilo y *n*-pentilo y el más preferido es *n*-butilo. En otra realización preferida, el término (C₁-C₆)alquilo significa metilo.
- En el caso de que "**R**³" represente "alquilo(C₁-C₃)", el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.

En el caso de que “**R**⁴” represente “alquilo(C₁-C₃)”, el término significa grupos alquilo(C₁-C₃) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo. Los más preferidos son metilo y etilo.

5 El término “grupo alcanodiilo(C₁-C₂)” tal como se usa en **Y**, se refiere a una cadena de carbono que contiene desde uno hasta dos átomos de carbono, el cual está unido al resto **R**¹ y al átomo de nitrógeno amida del resto de la molécula tal como se representa en la fórmula (I). Los dos restos respectivos pueden estar unidos al mismo o a diferentes átomos de carbono del grupo alcanodiilo. Los ejemplos preferidos de grupos alcanodiilo(C₁-C₂) son metanodiilo, etano-1,1-diilo y etano-1,2-diilo. Los más preferidos son metanodiilo y etano-1,2-diilo. El más preferido es metanodiilo.

10 El término “cicloalquilo(C₃-C₆)”, solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃-C₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo(C₃-C₆) puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.

En el caso de que “**R**²” represente “cicloalquilo(C₃-C₆)”, el término significa grupos cicloalquilo(C₃-C₆) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los más preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo.

15 En el caso de que “**R**²” represente “alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-sustituido con cicloalquilo(C₃-C₆)”, el término “cicloalquilo(C₃-C₆)” significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo.

20 El término “alcoxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término “alcoxi(C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi(C₁-C₄) contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El grupo alcoxi puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.

25 En el caso de que un grupo alcoxi(C₁-C₄) sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término “alcoxi(C₁-C₄)” significa grupos alcoxi(C₁-C₄) tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los preferidos son metoxi, etoxi e *iso*-propoxi. El más preferido es metoxi.

30 En el caso de que “**R**²” represente “alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-sustituido con alcoxi(C₁-C₄)”, el término “alcoxi(C₁-C₄)” significa un grupo alcoxi(C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los preferidos son metoxi y etoxi y el más preferido es metoxi.

35 En el caso de que “**R**²” represente “alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-sustituido con alcoxi(C₁-C₄) que está mono-sustituido con heterociclilo”, el término “alcoxi(C₁-C₄)” significa un grupo alcoxi(C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los preferidos son metoxi y etoxi y el más preferido es etoxi.

El término “fluoroalquilo(C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono, en los cuales uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El grupo fluoroalquilo puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.

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

45 En el caso de que “**R**²” represente “fluoroalquilo(C₃-C₅)”, el término significa un grupo fluoroalquilo(C₃-C₅) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son 2-fluoro-propilo, 2,2-difluoro-propilo, 2-fluoro-butilo, 2,2-difluoro-butilo, 3-fluoro-butilo, 3,3-difluoro-butilo, 2-fluoro-pentilo, 2,2-difluoro-pentilo, 3-fluoro-pentilo, 3,3-difluoro-pentilo, 4-fluoro-pentilo y 4,4-difluoro-pentilo. Los preferidos son 3-fluoro-butilo, 3,3-difluoro-butilo y 4,4-difluoro-pentilo. Los más preferidos son 3-fluoro-butilo y 3,3-difluoro-butilo. El más preferido es 3-fluoro-butilo.

50 El término “fluoroalcoxi(C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono, en los cuales uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂) contiene desde uno hasta dos átomos de carbono en los cuales uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Los preferidos son grupos fluoroalcoxi(C₁) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

55 El término halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

En el caso de que el halógeno sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término significa preferiblemente fluoro, cloro o bromo y lo más preferiblemente cloro o bromo.

En el caso de que el halógeno sea un sustituyente de un grupo heterocíclico, el término significa lo más preferiblemente fluoro.

- 5 El término "arilo", tal como se usa solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o naftilo. El preferido es un grupo fenilo, El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.

En el caso de que R^1 represente "arilo" el término significa los grupos anteriormente mencionados (preferiblemente fenilo), cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferiblemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos y lo más preferiblemente mono- o di-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_2) y fluoroalcoxi(C_1-C_2). Preferiblemente, los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo y trifluorometoxi (más preferiblemente entre fluoro, bromo, metoxi y trifluorometilo y lo más preferiblemente entre fluoro y bromo). Los ejemplos de dichos grupos arilo son 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo y 4-bromo-2,6-difluorofenilo (y preferiblemente 4-bromofenilo y 4-bromo-2-fluorofenilo).

En el caso de que R^2 represente "alquilo(C_1-C_6)", el cual está mono-sustituido con un grupo arilo" el término "arilo" significa los grupos anteriormente mencionados (preferiblemente fenilo), cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferiblemente no sustituidos o mono-sustituidos y lo más preferiblemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), $-CH_2NH_2$, y $-SO_2NH_2$. Preferiblemente los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-CH_2NH_2$, y $-SO_2NH_2$ (más preferiblemente entre $-CH_2NH_2$, y $-SO_2NH_2$ y lo más preferiblemente entre $-CH_2NH_2$). Los ejemplos de dichos grupos arilo son 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo y 4-sulfamóil-fenilo (preferiblemente 3-aminometil-fenilo, 4-aminometil-fenilo y 4-sulfamóil-fenilo y lo más preferiblemente 3-aminometil-fenilo).

El término "heteroarilo", usado solo o en cualquier combinación, significa un anillo monocíclico o bicíclico aromático de 5 a 10 átomos conteniendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferiblemente conteniendo 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzo[2.1.3]oxadiazolilo, benzo[2.1.3]tiadiazolilo, benzo[1.2.3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalacinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.

En el caso de que R^1 represente "heteroarilo" el término significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo preferidos tal como se usan en R^1 son furanilo (notablemente furan-2-ilo), oxazolilo (notablemente oxazol-2-ilo y oxazol-5-ilo), isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo), oxadiazolilo (notablemente [1.2.5]oxadiazolilo), tienilo (notablemente tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo), tiazolilo (notablemente tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), tiadiazolilo (notablemente [1.2.4]tiadiazol-5-ilo y [1.3.4]tiadiazol-5-ilo), imidazolilo (notablemente imidazol-1-ilo e imidazol-2-ilo), piridilo (notablemente piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (notablemente pirimidin-5-ilo), pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo), indolilo (notablemente indol-1-ilo e indol-5-ilo), benzimidazolilo (notablemente benzimidazolil-2-ilo), benzoxazolilo (notablemente benzoxazol-6-ilo), benzotiazolilo (notablemente benzotiazol-2-ilo y benzotiazol-5-ilo), benzoisotiazolilo (notablemente benzoisotiazol-5-ilo y benzo[2.1.3]oxadiazolilo (notablemente benzo[2.1.3]oxadiazol-4-ilo). Los grupos heteroarilo más preferidos son furanilo (notablemente furan-2-ilo), isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo), tiazolilo (notablemente tiazol-2-ilo), piridilo (notablemente piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo) y benzotiazolilo (notablemente benzotiazol-5-ilo). Los más preferidos son isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo) y piridilo (notablemente piridin-3-ilo). Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados tal como se usan en R^1 están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferiblemente no sustituidos o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_2) y fluoroalcoxi(C_1-C_2). Preferiblemente, los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_4) y fluoroalquilo(C_1-C_4). Lo más preferiblemente, los sustituyentes están independientemente seleccionados entre halógeno y metilo. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos tal como se usan en R^1 son 5-metil-isoxazol-3-ilo, y 6-bromo-piridin-3-ilo. Un ejemplo adicional es 3-metil-isoxazol-5-ilo.

En el caso de que R^2 represente "alquilo(C_1-C_6)", el cual está mono-sustituido con un grupo heteroarilo" el término "heteroarilo" significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo preferidos son furanilo (notablemente furan-3-ilo), isoxazolilo (notablemente isoxazol-4-ilo), tiazolilo (notablemente tiazol-4-ilo), imidazolilo (notablemente imidazol-1-ilo e imidazol-2-ilo), pirazolilo (notablemente pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo), triazolilo (notablemente [1.2.4]triazol-1-ilo), piridilo (notablemente piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), indolilo (notablemente indol-3-ilo), y benzimidazolilo (notablemente benzimidazolil-2-ilo). Los grupos heteroarilo anteriormente men-

cionados están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferiblemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₄)alquilo, -CH₂NH₂, y -SO₂NH₂. Preferiblemente, los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄).

- 5 El término “heterocicliquo”, usado solo o en combinación, significa un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 átomos (notablemente de 4 a 6 átomos) conteniendo 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre azufre, oxígeno y nitrógeno (preferiblemente oxígeno y nitrógeno), en los que uno o dos grupos metileno adyacentes a un átomo de nitrógeno están opcionalmente reemplazados con grupos carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos heterociclico son azetidino, oxetano, pirrolidino, pirrolidinono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinolono, oxazolidinono, oxazolidinono, dioxolano, tiazolidinono, tiazolidinono, piperidino, piperidono, piperazino, piperazino, piperazino-dionilo, tetrahidro-2H-pirano, morfolino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino, dioxano, 1,4-diazepano y 1,4-diazepanono. Los ejemplos preferidos son azetidino, pirrolidino, pirrolidinono, tetrahidrofuranilo, imidazolidinolono, piperidino, piperidono, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, morfolino, dioxano y 1,4-diazepano. El grupo heterociclico puede estar no sustituido o sustituido tal como explícitamente se define.
- 10
- 15 En el caso de que **R**² represente “cicloalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-sustituido con heterocicli-metilo”, el término “heterociclico” significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclico preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo) y piperidino (notablemente piperidino-1-ilo). El más preferido es pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo).

- En el caso de que **R**² represente “heterociclico” el término significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclico preferidos tal como se usan en **R**² son azetidino (notablemente azetidino-3-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-3-ilo), piperidino (notablemente piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo) y tetrahidro-2H-pirano (notablemente tetrahidro-2H-pirano-3-ilo). Los más preferidos son pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo. Los grupos heterociclico anteriormente mencionados están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o bencilo, y/o independientemente mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupos heterociclico son azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo, 1-metil-pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, 1-metil-piperidino-4-ilo y 1,2,2,6,6-pentametil-piperidino-4-ilo. Otros ejemplos son 1-bencil-piperidino-4-ilo, 3-fluoro-piperidino-4-ilo y 3,3-difluoro-piperidino-4-ilo. En el caso de que **R**² represente “alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-sustituido con heterociclico”, el término “heterociclico” significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclico preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), pirrolidinono (notablemente pirrolidino-2-on-1-ilo), tetrahidrofuranilo (notablemente tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinolono (notablemente imidazolididino-2-on-1-ilo), 1,3-dioxolano (notablemente 1,3-dioxolano-4-ilo), piperidino (notablemente piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (notablemente piperazino-1-ilo), morfolino (notablemente morfolino-4-ilo), dioxano (notablemente 1,4-dioxano-2-ilo) y 1,4-diazepano (notablemente 1,4-diazepano-1-ilo). Más preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), tetrahidrofuranilo (notablemente tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinolono (notablemente imidazolididino-2-on-1-ilo), 1,3-dioxolano (notablemente 1,3-dioxolano-4-ilo), piperidino (notablemente piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (notablemente piperazino-1-ilo), morfolino (notablemente morfolino-4-ilo) y 1,4-diazepano (notablemente 1,4-diazepano-1-ilo). Incluso más preferidos son pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo), piperidino (notablemente piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo) y piperazino (notablemente piperazino-1-ilo). El más preferido es piperidino (notablemente piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo). Los grupos heterociclico anteriormente mencionados están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupos heterociclico son pirrolidino-2-on-1-ilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-ilo, piperidino-2-ilo, 1-metil-piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo. Otros ejemplos son pirrolidino-1-ilo, 3-fluoro-pirrolidino-1-ilo, 3-fluoro-piperidino-4-ilo, 4-fluoro-piperidino-4-ilo, 3,3-difluoro-piperidino-4-ilo y piperazino-1-ilo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

- En el caso de que **R**² represente “alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-sustituido con alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-sustituido con heterociclico”, el término “heterociclico” significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclico preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo) y piperidino (notablemente piperidino-1-ilo). El más preferido es pirrolidino-1-ilo. Los grupos heterociclico anteriormente mencionados están no sustituidos o mono-sustituidos en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupos heterociclico son pirrolidino-1-ilo y 3-fluoro-pirrolidino-1-ilo (notablemente pirrolidino-1-ilo y (S)-3-fluoro-pirrolidino-1-ilo). Otro ejemplo es 3,3-difluoro-piperidino-4-ilo.
- 50
- 55

- En el caso de que **R**² represente “fluoroalquilo(C₃-C₅), el cual está mono-sustituido con heterociclico”, el término “heterociclico” significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclico preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidino-1-ilo y pirrolidino-2-ilo), pirrolidinono (notablemente pirrolidino-2-on-1-ilo), tetrahidrofuranilo (notablemente tetrahidrofuran-2-ilo), imidazolidinolono (notablemente imidazolididino-2-on-1-ilo), piperidino (notablemente piperidino-1-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo), piperazino (notablemente piperazino-1-ilo), morfolino (notablemente morfolino-4-ilo), dioxano (notablemente 1,4-dioxano-2-ilo) y 1,4-
- 60

diazepanilo (notablemente 1,4-diazepan-1-ilo). Los grupos heterociclilo más preferidos son azetidino (notablemente azetidino-1-ilo), pirrolidinilo (notablemente pirrolidin-1-ilo) y piperidinilo (notablemente piperidin-1-ilo). El más preferido es pirrolidin-1-ilo. Los grupos heterociclilo anteriormente mencionados están no sustituidos o independientemente mono- o di-sustituidos en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno (notablemente fluoro) y alquilo(C₁-C₄) (notablemente metilo). Un ejemplo es pirrolidin-1-ilo.

- 2) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 1), en la que

W representa -CH₂-CH₂- o -CH=CH- (preferiblemente -CH₂-CH₂-);

Y representa un enlace o un grupo metanodiilo;

R¹ representa un grupo arilo- o uno heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos (preferiblemente mono- o di-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferiblemente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi y trifluorometilo);

R² representa

. cicloalquilo(C₃-C₆), el cual está no sustituido o mono-sustituido con R³R⁴N-CH₂- o heterociclilmetilo; o

. alquilo(C₂-C₆), el cual está

◊ mono-sustituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, (C₁-C₄)alcoxi, o alcosi(C₁-C₄) el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con (C₁-C₄)alquilo y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

◊ mono- o di-sustituido con hidroxilo; o

. alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente alquilo(C₁-C₅)), el cual está mono-sustituido

◊ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

◊ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂ (preferiblemente entre alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂); o

. fluoroalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

. heterociclilo, el cual está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o bencilo y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄);

R³ y R⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo(C₁-C₃); y

R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo; o

R⁵ y R⁶ forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;

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

- 3) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 1), en la que

W representa -CH₂-CH₂- o -CH=CH- (preferiblemente -CH₂-CH₂-);

Y representa un enlace o un grupo metanodiilo;

- 5 **R¹** representa un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos (preferiblemente mono- o di-substituidos), en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferiblemente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi y trifluorometilo);
- R²** representa
- . ciclopentilo o ciclohexilo, los cuales están independientemente no substituidos o mono-substituidos con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo; o
- 10 . alquilo(C₂-C₆) (preferiblemente alquilo(C₂-C₅)) el cual está mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶ o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-o di-substituido (preferiblemente no substituido o mono-substituido) en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
- . alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente alquilo(C₁-C₅)), el cual está mono-substituido
- 15 ◇ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo) y/o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
- 20 ◇ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos (preferiblemente mono-substituidos), en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂ (preferiblemente -CH₂NH₂); o
- . fluoroalquilo(C₃-C₅), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido (preferido) o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
- . heterociclilo, el cual está no substituido (preferido) o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;
- 25 **R³** representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃) (preferiblemente hidrógeno o metilo);
- R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃) (preferiblemente metilo); y
- R⁵ y R⁶** representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo; o
- R⁵ y R⁶** forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 30 4) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que
- W** representa -CH₂CH₂-;
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 35 5) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que
- W** representa -CH=CH-;
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 6) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- 40 **Y** representa un enlace o un grupo metanodiilo;
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 7) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- Y** representa un enlace;
- 45 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.

- 8) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- Y** representa un grupo (C₁-C₂)alcanodiilo (preferiblemente un grupo metanodiilo);
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 5 9) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) ó 4) a 5), en la que
- Y** representa un grupo etano-1,2-diilo;
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 10 10) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
- R**¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos (preferiblemente mono- o di-substituidos), en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferiblemente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi y trifluorometilo);
- 15 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 11) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
- R**¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos, en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente entre bromo y metilo);
- 20 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 12) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
- R**¹ representa un grupo fenilo, cuyo grupo está no substituido, mono- o di-substituido (preferiblemente mono- o di-substituido), en el que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferiblemente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi y trifluorometilo);
- 25 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 13) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
- R**¹ representa un grupo heteroarilo, cuyo grupo está no substituido, mono- o di-substituido (preferiblemente mono- o di-substituido), en el que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂) (preferiblemente entre fluoro, cloro, bromo, metilo y trifluorometilo);
- 30 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 14) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con la realización 13), en la que
- el grupo heteroarilo está seleccionado entre isoxazolilo, tiazolilo, piridilo y pirazinilo;
- 40 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que
- R**² representa
- 45 . cicloalquilo(C₃-C₆), el cual está no substituido o mono-substituido con R³R⁴N-CH₂- o heterociclilmetilo; o

- 5 . alquilo(C₂-C₆), el cual está
- ◇ mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente halógeno); o
 - ◇ mono- o di-substituido con hidroxilo; o
- 10 . alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente alquilo(C₁-C₅)), el cual está mono-substituido
- ◇ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o
 - ◇ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos, en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂ (preferiblemente de alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂); o
- 15 . fluoroalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o
- 20 . heterociclilo, el cual está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o bencilo y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄);
- y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 25 16) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que
- 30 **R²** representa
- . ciclopentilo o ciclohexilo, los cuales están independientemente no substituidos o mono-substituidos con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo; o
 - . alquilo(C₂-C₆) (preferiblemente alquilo(C₂-C₅)), el cual está mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶ o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono- o di-substituido (preferiblemente no substituido o mono-substituido) en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
 - . alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente alquilo(C₁-C₅)), el cual está mono-substituido
- 35
 - ◇ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo) y/o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
 - ◇ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos (preferiblemente mono-substituidos), en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂ (preferiblemente -CH₂NH₂); o
- 40 . fluoroalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido (preferido) o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o
- . heterociclilo, el cual está no substituido (preferido) o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;
- 45 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos.
- 17) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que
- R²** representa
- . ciclohexilo, el cual está mono-substituido con R³R⁴N-CH₂-; o

. alquilo(C₂-C₆) (preferiblemente alquilo(C₂-C₅), el cual está mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶ o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-o di-substituido (preferiblemente no substituido o mono-substituido) en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

5 . alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente alquilo(C₁-C₅), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con metilo y/o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

. fluoroalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido (preferido) o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

10 . heterociclilo, el cual está no substituido;

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

18) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que

R² representa

15 . alquilo(C₂-C₆) (preferiblemente etilo o n-propilo), el cual está

◊ mono-substituido con alcoxi(C₁-C₄) (preferiblemente metoxi); o

◊ di-substituido con hidroxilo; o

20 . alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono- o di-substituido (preferiblemente di-substituido) en uno de los átomos de carbono con alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo); o

. heterociclilo, el cual está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo) y/o independientemente mono- o di-substituido (preferiblemente di-substituido) en uno o dos (preferiblemente dos) de los átomos de carbono con alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo);

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

19) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

30 **R²** representa cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo), el cual está no substituido o mono-substituido con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo (preferiblemente mono-substituido con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo);

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

20) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que

R² representa alquilo(C₂-C₆) (preferiblemente alquilo(C₂-C₅), el cual está

35 ◊ mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

40 ◊ mono- o di-substituido con hidroxilo; o

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

21) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

45 **R²** representa alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-substituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono- o di-substituido (preferiblemente no substituido o mono-substituido) en uno de los átomos de carbono con fluoro; el preferido es alquilo(C₂-C₅), el cual está mono-substituido con -

NR^3R^4 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, o alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o mono-sustituido en uno de los átomos de carbono con flúoro;

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

- 22) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) ó 4) a 14), en la que

R^2 representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) preferiblemente alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$), el cual está mono-sustituido

◊ con cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), cuyo cicloalquilo está mono-sustituido con $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

◊ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$); o

◊ con un grupo arilo o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

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

- 23) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que

R^2 representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) (preferiblemente alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$)), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) (preferiblemente metilo) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);

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

- 24) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

R^2 representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) (preferiblemente metilo) y/o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con flúoro;

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

- 25) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

R^2 representa alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) (preferiblemente alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$), el cual está mono-sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, o di-sustituidos (preferiblemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y SO_2NH_2 ; (preferiblemente entre alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) y $-\text{CH}_2\text{NH}_2$);

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

- 26) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que

R^2 representa fluoroalquilo($\text{C}_3\text{-C}_5$), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);

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

- 27) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

R^2 representa fluoroalquilo($\text{C}_3\text{-C}_5$), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido (preferido) o mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con flúoro;

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

- 28) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 26) ó 27), en la que

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

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

- 29) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) ó 4) a 14), en la que

10 **R²** representa heterociclilo, el cual está no sustituido o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o bencilo, y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₃);

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

- 30) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que

15 **R²** representa heterociclilo, el cual está no sustituido (preferido) o mono- o di-sustituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;

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

- 31) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 30), en la que

20 **R³** representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃) (preferiblemente hidrógeno o metilo);

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

- 32) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), en la que

R⁴ representa alquilo(C₁-C₃) (preferiblemente metilo);

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

- 33) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 32), en la que

R⁵ y **R⁶** representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo;

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

- 30 34) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 32), en la que

R⁵ y **R⁶** forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;

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

- 35 35) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 34), en la que

el término "heterociclilo" significa pirrolidinilo o piperidinilo (preferiblemente piperidinilo);

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

- 36) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 35), en la que

40 la configuración absoluta de los centros estereogénicos es tal como se representa en la fórmula I_{St1} anterior;

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

- 37) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 35), en la que

la configuración absoluta de los centros estereogénicos es tal como se representa en la fórmula I_{St2} anterior;

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

- 39) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de éster spiro[2.4]heptano puenteados de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 15), 20) ó 31) a 37), con la excepción de los siguientes compuestos:

10 (5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-metil-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

15 (5*R**)-N⁵-(4-bromofenil-metil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

(5*R**)-N⁵-(5-bromo-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

20 (5*R**)-N⁵-(4-metil-oxazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida;

(5*R**)-N⁵-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S**,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida; y

(5*R**)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R**)-6-etoxicarbonil-(4*S*,7*R**)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida.

- 25 40) Compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se definen en la realización 1) seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

30 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

35 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S*)-2,3-dihidropipilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo];

40 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-metoxietilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo];

45 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo];

- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilmetilo];
- 5 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];
- 10 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo];
- 15 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilmetilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo];
- 20 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-2-ilmetilo];
- 25 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de azetidin-3-ilo];
- 30 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metil-piperidin-2-ilmetilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoet-2-ilo];
- 35 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de isobutilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de ciclopentilo];
- 40 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de propilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];
- 45 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]; y

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[5-((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[hept[2]eno-7,1'-ciclopropano]-6-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

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

se da por entendido para cualquiera de los compuestos anteriormente listados, que un centro estereogénico, el cual no esté específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*) y que un doble enlace, que no esté específicamente asignado, puede estar en configuración (*E*) o (*Z*).

10 41) Además, se describen compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-4-il)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperazin-1-il)etilo];

15 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)etilo];

20 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo];

25 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*trans*-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo];

30 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 3-(aminometil)bencilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*trans*-3-fluoro-piperidin-4-il)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-4-il)etilo];

35 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)etoxi)etilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo];

40 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo];

45 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butilo];

- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo];
- 5 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-ilo)];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*trans*-3-fluoro-piperidin-4-ilo)];
- 10 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilo];
- 15 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-ilo)];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-(3-fluoro-piperidin-4-ilo)];
- 20 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (2-(piperazin-1-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-3-fluoro-piperidin-4-ilo)];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3-amino-3-oxopropilo)];
- 25 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-pirrolidino-4-oxobutilo)];
- 30 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3-amino-3-oxopropilo)];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*S*)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*trans*-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo];
- 35 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperazin-1-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-1-il)etilo];
- 40 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(3,3-difluoro-piperidin-4-il)etilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de *cis*-3-fluoro-piperidin-4-ilo];
- (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo];
- 45 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-bencil-piperidin-4-ilo];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il))pent-2-il];

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il))pent-1-il];

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

se da por entendido para cualquiera de los compuestos anteriormente listados, que un centro estereogénico, el cual no esté específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*) y que un doble enlace, que no esté específicamente asignado, puede estar en configuración (*E*) o (*Z*).

10 La presente invención incluye igualmente compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio) de fórmula (I), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno de ellos por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que usualmente se encuentra en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio) de fórmula (I) y las sales de los mismos, entran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede
15 conducir a mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un incremento en la vida media *in vivo* o a unas necesidades de dosificación reducidas, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están únicamente marcados con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están en absoluto marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) pueden prepararse por analogía a los procedimientos descritos aquí más adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o mate-
20 rias de partida adecuadas.

El término "sales aceptables farmacéuticamente" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas; véase, literatura, por ejemplo, "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.*, vol. 33, págs. 201-217, (1986).
25

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se da por entendido que abarca igualmente a un compuesto, sal o similar individual. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para uso como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor de ALX y/o FPRL2, es decir, actúan como agonistas del receptor de ALX y/o como agonistas del FPRL2, y son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la activación del receptor de ALX y/o FPRL2, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovíricas mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides (especialmente enfermedad de Alzheimer); además, son útiles para la modulación de respuestas inmunes (especialmente las causadas por vacuna-
30 ción). Especialmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides (especialmente enfermedad de Alzheimer).
35

40 En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos.

45 Las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y los estados alérgicos incluyen pero sin limitarse a ellas, a uno, varios o todos los grupos siguientes de enfermedades y trastornos:

- 1) Lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome de angustia respiratoria adulta/aguda (ARDS); enfermedad pulmonar, de las vías respiratorias, o del pulmón, obstructiva crónica (COPD, COAD ó COLD), incluyendo la bronquitis crónica o disnea asociada con ella; enfisema; así como exacerbación de hiper reactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado. Especialmente, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y los estados alérgicos, incluyen COPD, COAD y COLD.
50
- 2) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen bronquitis de cualquier tipo o génesis.
- 3) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen bronquiectasia, y neumoniosis de cualquier tipo o génesis.
55

- 4) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen asma de cualquier tipo o génesis. incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido posterior a la infección bacteriana.
- 5) En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen una, varias o la totalidad de los grupos siguientes de enfermedades y trastornos:
- 5a) En particular, las enfermedades inflamatorias se refieren trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias, incluyendo hiper-neutrofilia en cuanto que afecte a las vías respiratorias y/o pulmones. Otros trastornos neutrófilos relacionados incluyen igualmente la periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.
- 5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, hipersensibilidad angitis, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis.
- 5c) Otras enfermedades inflamatorias se refieren igualmente a enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero sin limitarse a ellas, enfermedades y estados que afectan al ojo tales como uveítis (anterior, intermedia y posterior), síndrome de uveítis de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, queratoconjuntivitis sicca de síndrome de Sjögren, y conjuntivitis vernal (y especialmente conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal); enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica); y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o etiología autoinmune, tal como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, sprue idiopático, enfermedad de intestino inflamatorio autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, hipersensibilidad a neumonitis crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis sicca, y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (y especialmente lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, sprue idiopático, enfermedad de intestino inflamatorio autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, hipersensibilidad a neumonitis crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis sicca, y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis).
- 5d) Otras enfermedades inflamatorias, en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o etiología autoinmune, incluyen artritis reumatoide, tiroide de Hashimoto y diabetes tipo I o II.
- Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y la prevención de enfermedad de injerto-contrahuésped, tal como a veces ocurre después del trasplante de médula de hueso, particularmente en el tratamiento del rechazo de alo- y xeno-injerto agudo o crónico o en trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células islotes pancreáticas.
- Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de infecciones retrovíricas mediadas por el VIH.
- Las infecciones retrovíricas mediadas por el VIH incluyen, pero sin limitarse a ellas, uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos causados por cepas del VIH-1 y VIH-2, tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309.
- Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de trastornos cardiovasculares.
- Los trastornos cardiovasculares se refieren a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y a enfermedades de órganos dependientes. Los estados de enfermedad del árbol cardiovascular y enfermedades de órganos dependientes incluyen, pero sin limitarse a ellos, trastornos del músculo del corazón (cardiomiopatía o miocarditis), tal como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica la cual incluye cardiomi-

patía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica, y cardiomiopatía hipertensiva; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos mayores (enfermedad macrovascular) tal como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, y las arterias poplíteas; trastornos inducidos por fármacos y metabólicos (incluyendo hipertensivo y/o diabético), tóxicos, de los vasos sanguíneos pequeños (enfermedad microvascular), tales como las arteriolas retinales, las arteriolas glomerulares, los vasos nervorum, arteriolas cardíacas, y lechos capilares asociados del ojo, el riñón, el corazón, y los sistemas nerviosos central y periférico; y, la ruptura de placa de lesiones ateromatosas de vasos sanguíneos mayores tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de neuroinflamación. La neuroinflamación se refiere la producción de moléculas señal de células, la activación de la glia o las vías y respuestas de activación de la glia, citocinas o quimocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o las vías y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglías o las vías y respuestas de activación de microglías, respuestas relacionadas con estrés oxidativo tal como la producción de óxido nítrico sintasa y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y de densidad post-sináptica de la proteína 95 (PSD-95), componentes de la cascada complemento, pérdida o reducción de función sináptica, actividad proteína quinasa (por ejemplo, muerte asociada con actividad proteína quinasa), déficits de conducta, lesión celular (por ejemplo, lesión celular neuronal), muerte celular (por ejemplo, muerte celular neuronal), y/o deposición de amiloide β de placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de trastornos neurológicos.

En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple remitente con recaídas, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome clínico aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia trigeminal, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndromes de disco vertebral herniado, roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, decline cognitivo suave, declive cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington (y especialmente epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple remitente con recaídas, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndromes de disco vertebral herniado, roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, decline cognitivo suave, declive cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento del dolor. El dolor incluye, pero sin limitarse a ellos, dolor neuropático ejemplificado por estados tales como neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética dolorosa, dolor post-apoplejía, dolor post-amputación, dolor miopático o radiculopático, dolor facial atípico y síndromes de tipo causalgia.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por priones. Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs), incluyen pero sin limitarse a ellas, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal (FFI) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por amiloides. Los trastornos mediados por amiloides se definen como enfermedades y trastornos que están causados por, o asociados con, amiloides o proteínas de tipo amiloides. Las enfermedades y trastornos que están causados por, o asociados con, amiloides o proteínas de tipo amiloides incluyen, pero sin limitarse a ellas, enfermedad de Alzheimer (AD), incluyendo enfermedades o estados caracterizados por una pérdida de capacidad de memoria cognitiva tal como, por ejemplo, deterioro cognitivo suave (MCI); demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y trastornos causados por, o asociados con, amiloides o proteínas de tipo amiloide, incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de la cadena ligera amiloide, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), diabe-

tes de aparición en adultos, y amoloidosis cardíaca senil (y especialmente. parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), diabetes de aparición en adultos, y amoloidosis cardíaca senil).

- 5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la modulación de respuestas inmunes.

La modulación de respuestas inmunes incluye, pero sin limitarse a ellas, procedimientos basados en la administración a un sujeto de una composición de al menos un antígeno y al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene el antígeno se administra primeramente, seguido de la administración de una composición de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos. En otros casos, la composición que contiene el antígeno se administra la última. Las composiciones diferentes pueden administrarse simultáneamente, en íntima secuencia, o separadas en el tiempo. Dichos procedimientos y composiciones se proporcionan para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, para la deliberada provocación, potenciación, intensificación o modulación de una respuesta inmune adaptativa y/o innata). Las ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:

- 1) Una respuesta inmune acelerada después de la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, comparada con la única administración del antígeno;
- 2) Una mayor sensibilidad a pequeñas cantidades de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que habitualmente no inducen respuestas inmunes fuertes; y
- 3) Terapias anti-tumor más efectivas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, cicatrización de heridas, nefropatía diabética, reducción de la inflamación en tejido trasplantado, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre uno o todos de los grupos siguientes de enfermedades y trastornos:

- 1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos tales como lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome de angustia respiratoria adulta/aguda (ARDS); enfermedad pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón, obstructiva crónica (COPD, COAD ó COLD), incluyendo la bronquitis crónica o disnea asociada con ella; y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido posterior a una infección bacteriana (y especialmente lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome de angustia respiratoria adulta/aguda (ARDS); y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido posterior a una infección bacteriana);
- 2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias incluyendo hiper-neutrofilia en tanto que afecte a las vías respiratorias y/o pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, hipersensibilidad angitis, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis;
- 3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como enfermedades y estados que afectan al ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal; enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o etiología autoinmune; y enfermedad de intestino inflamatorio autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn);
- 4) Infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, tales como enfermedades y trastornos causados por cepas del VIH-1 y VIH-2, tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309;
- 5) Neuroinflamación referente a la producción de moléculas señal de células, la activación de la glia o las vías y respuestas de activación de la glia, citocinas o quimocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o las vías y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglías o las vías y respuestas

tas de activación de microglías, respuestas relacionadas con estrés oxidativo tal como la deposición de amiloide β de placas amiloides.

- 6) Trastornos neurológicos tales como apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson.
- 7) Enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs), tales como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal (FFI) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD);
- 8) Trastornos mediados por amiloides;
- 9) Fibrosis quística, cicatrización de heridas y enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41), para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención se refiere igualmente a sales aceptables farmacéuticamente y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41) (o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo) como el ingrediente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41) y sus sales aceptables farmacéuticamente, pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition Part. 5, (2005), "Pharmaceutical Manufacturing" (publicado por Lippincott Williams & Wilkins), incorporando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales aceptables farmacéuticamente, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas farmacéuticamente, dentro de una forma de administración galénica conjuntamente con materiales vehículos sólidos o líquidos, compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticamente usuales.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente invención, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad activa farmacéuticamente de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 41) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I_{ST1} o I_{ST2} , en este texto, debe entenderse como referido igualmente a las sales (y especialmente las sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos, tal como sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula I son de aplicación, por supuesto, *mutatis mutandi*, a los compuestos de fórmula I_{ST1} y a los compuestos de fórmula I_{ST2} , así como a las sales y sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I, de fórmula I_{ST1} o de fórmula I_{ST2} . Esto mismo es de aplicación para estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos productos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

Salvo en lo referente con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X", se refiere a la común aplicación a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "alrededor de") colocado antes de una temperatura "Y", se refiere a la común aplicación a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C. Igualmente, el término "temperatura ambiente" (ta), tal como se usa en la presente invención, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C.

En todos los casos en que se use el término "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos extremos del intervalo indicado están explícitamente incluidos dentro del intervalo. Por ejemplo, si se describe que un intervalo de temperatura está entre 40°C y 80°C, esto significa que los puntos finales 40°C y 80°C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como que es un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos dados más adelante, mediante los procedimientos dados en los Ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

- 5 Salvo que se indique lo contrario, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , W e Y , son tal como se han definido para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental.

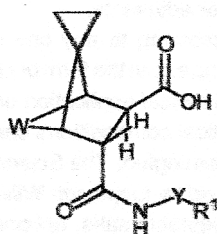
- 10 Las reacciones de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo puede dar como resultado la formación del cloruro respectivo o del derivado mesilato respectivo, dependiendo de las condiciones de reacción usadas; es bien sabido en la técnica que pequeños cambios previos en dichas condiciones de reacción pueden tener una influencia sobre los resultados de dichas reacciones; suele darse por entendido que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, podrían ser útiles como electrófilos en las reacciones expuestas más adelante.

- 15 En algunos casos, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , W e Y , podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas más adelante y, por ello, se requerirá el uso de grupos de protección (PG). El uso de grupos de protección es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Para los fines de la presente exposición, se da por entendido que dichos grupos de protección son necesarios según el caso.

A. Síntesis de productos finales

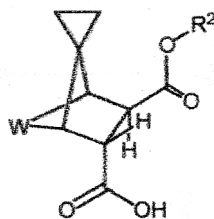
Las secciones A.a) a A.e) a continuación, describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I).

- 20 A.a) Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de Estructura 1 mediante reacción con un alcohol apropiado R^2OH usando condiciones de acoplamiento convencionales tales como EDC/HOBt, o DCC/HOAt, o DCC/HOAt o PyBOP, o HATU, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, a una temperatura dentro del intervalo de desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 60°C, en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o THF/DMF. Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de Estructura 1 con un alcohol apropiado R^2OH usando $POCl_3$ en un disolvente adecuado tal como DCE/piridina (1:1). Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de Estructura 1 con un alcohol apropiado R^2OH mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF, en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2).



Estructura 1

- 35 A.b) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de Estructura 3 con una amina apropiada R^1-Y-NH_2 usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como EDC/HOBt o DCC/HOAt, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente, en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 . Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de Estructura 3 con una amina apropiada R^1-Y-NH_2 usando $POCl_3$ en disolvente adecuado tal como DCE/piridina (1:1). Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de Estructura 3 con una amina apropiada R^1-Y-NH_2 mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tales como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2).



Estructura 3

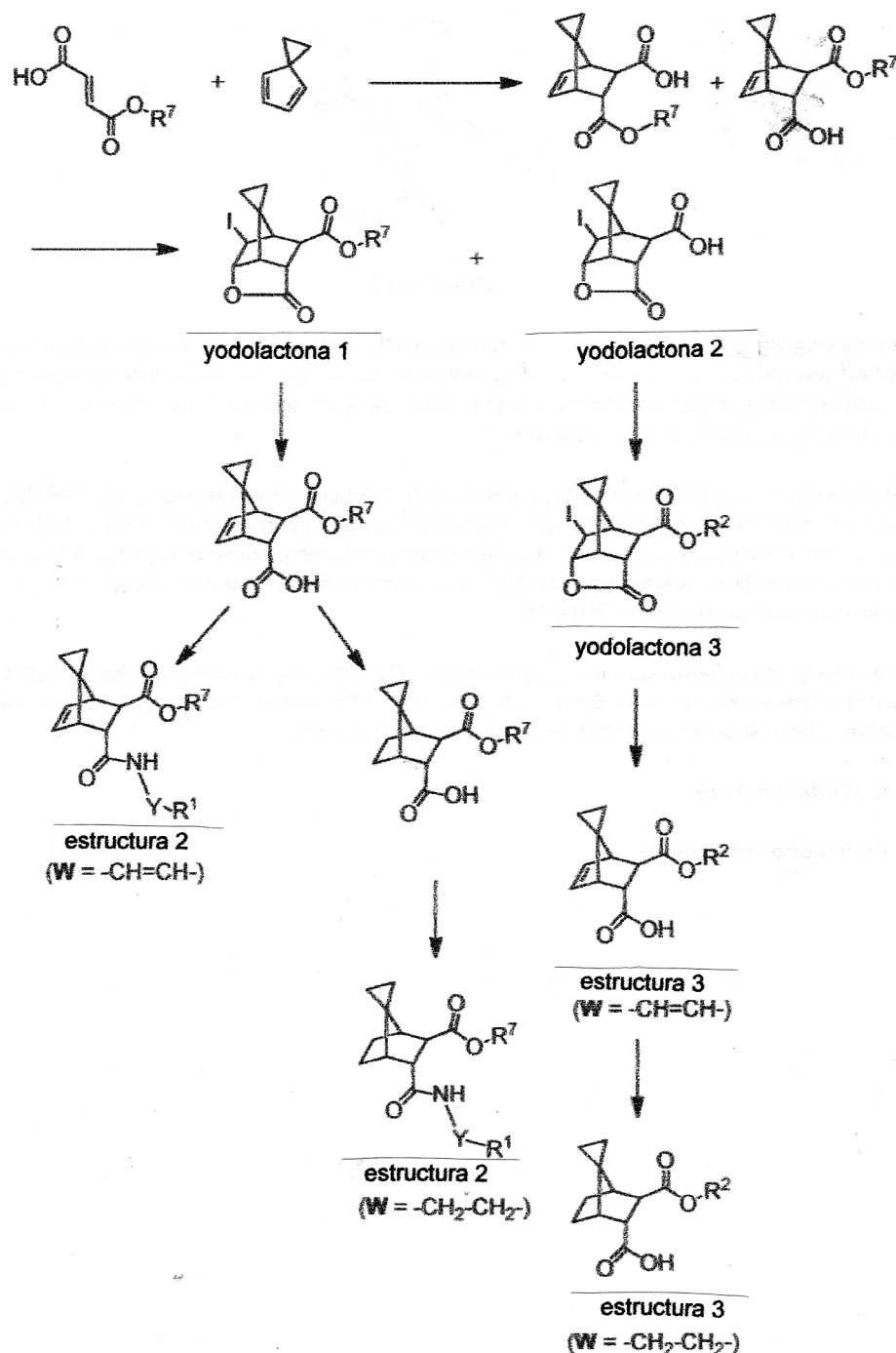
A.c) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en los que R^2 contiene un grupo amino primario o secundario, pueden prepararse mediante la desprotección de la amina protegida correspondiente tal como la amina *N-terc-butoxicarbonilo* protegida, sintetizada de acuerdo con los procedimientos generales A.a) a A.b), usando un ácido tal como HCl en una mezcla disolvente tal como dioxano y CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

A.d) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en los que R^2 contiene un grupo amida ($-C(O)NR^5R^6$), pueden prepararse mediante la saponificación del éster correspondiente, sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales A.a) o A.b), seguido de la activación del ácido carboxílico resultante mediante un anhídrido mezclado, por ejemplo, usando cloroformiato de etilo y una base tal como Et_3N , en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura dentro del intervalo de desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta temperatura ambiente, y posterior reacción con una amina apropiada R^5R^6NH .

A.e) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en los que W representa $-CH_2CH_2-$, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en los que W representa $-CH=CH-$, mediante la reducción del doble enlace usando H_2 y un catalizador tal PtO_2 en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

B. Síntesis de compuestos intermedios

B1. Síntesis de spiro compuestos



Esquema 1

R⁷ representa (C₁-C₂)alquilo

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

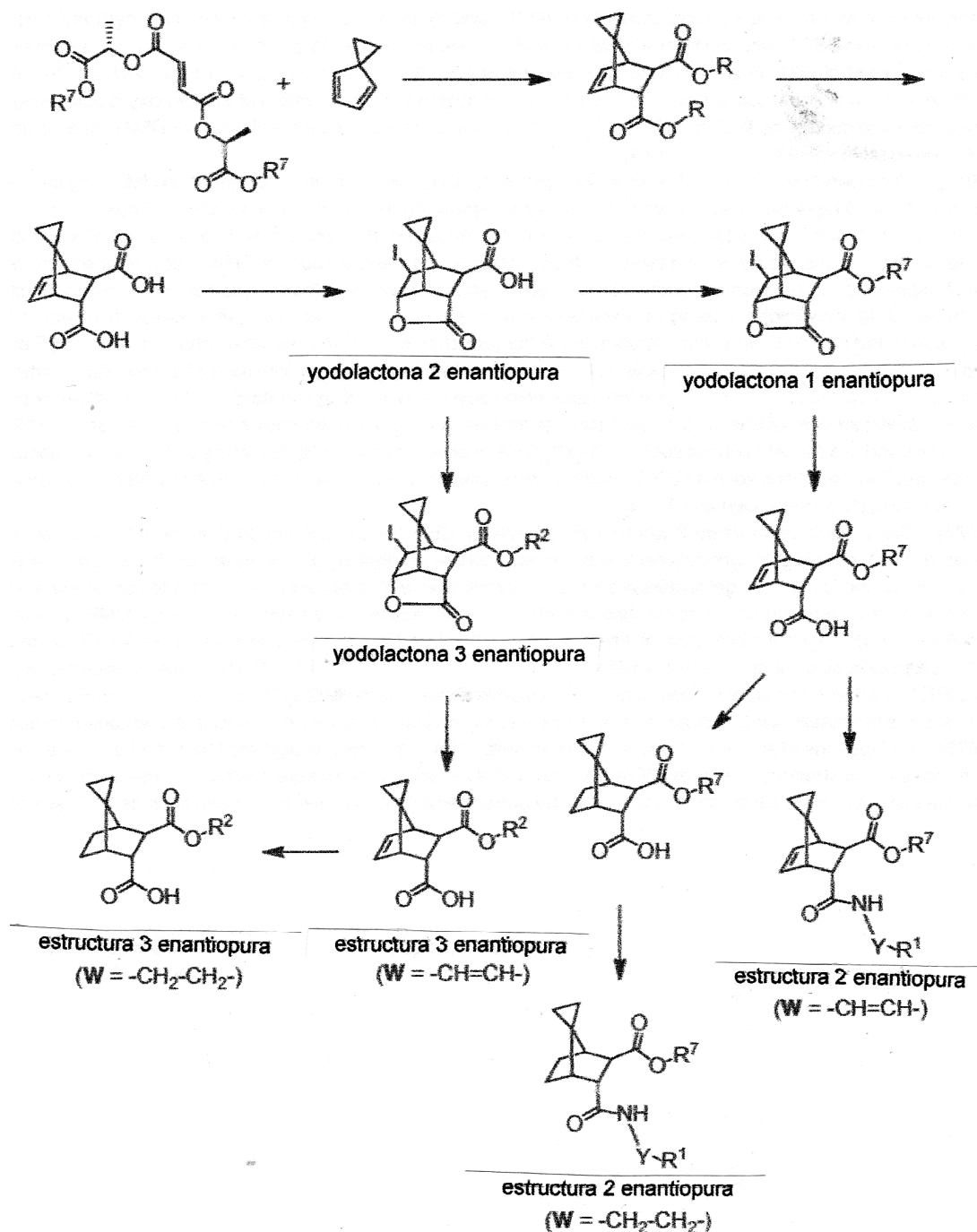
10 Los compuestos de Estructura 2 en los que **W** representa -CH=CH- pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 1): a) reacción de Diels-Adler entre spiro[2.4]hepta-4,6-dieno (preparado de acuerdo con J.W. Coe y otros, Org. Lett., vol. 6, pág. 1589, (2004)) y el éster monoetil del ácido (E)-but-2-enodioico comercialmente disponible, en un disolvente adecuado tal como MeOH, para obtener una mezcla de productos *endo* y *exo*; b) yodolactonización usando KI e I₂ en la presencia de una base tal como NaHCO₃, en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente, para hacer posible la separación de los isómeros (yodolactona 1 (éster) y yodolactona 2 (ácido carboxílico)); c) retro-yodolactonización de la yodolactona resultante 1

usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C; y d) acoplamiento de amida del ácido carboxílico resultante con una amina apropiada R^1-Y-NH_2 , mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2), en la presencia de una base tal como DIPEA, Et_3N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 , THF o acetona, o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tal como EDC/HOBt, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .

Los compuestos de Estructura 2 en los que **W** representa $-CH_2-CH_2-$ pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 1): a) reacción de Diels-Adler entre spiro[2.4]hepta-4,6-dieno y el éster monoetilo del ácido (*E*)-but-2-enodioico comercialmente disponible, en un disolvente adecuado tal como MeOH, para obtener una mezcla de productos *endo* y *exo*; b) yodolactonización usando KI e I_2 en la presencia de una base tal como $NaHCO_3$, en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente, para hacer posible la separación de los isómeros (yodolactona 1 (éster) y yodolactona 2 (ácido carboxílico)); c) retro-yodolactonización de la yodolactona resultante 1 usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C; d) reducción del doble enlace usando ciclohexeno en la presencia de Pd/C, en un disolvente tal como THF o usando H_2 y un catalizador tal como Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF; y e) acoplamiento de amida del ácido carboxílico resultante con una amina apropiada R^1-Y-NH_2 , mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2), en la presencia de una base tal como DIPEA, Et_3N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 , THF o acetona, o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tal como EDC/HOBt, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .

Los compuestos de Estructura 3 en los que **W** representa $-CH=CH-$ pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 1): a) acoplamiento de la yodolactona 2 con un alcohol apropiado R^2OH , en el que R^2 , si contiene una función amina primaria o secundaria, podría requerir protección, por ejemplo tal como una amina *N*-*tert*-butoxicarbonil protegida, mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2), en la presencia de una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento convencionales tal como EDC/HOBt o HATU, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o THF/DMF; y b) retro-yodolactonización de la yodolactona 3 resultante usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C.

Los compuestos de Estructura 3 en los que **W** representa $-CH_2CH_2-$ pueden prepararse mediante la reducción del doble enlace de compuestos de Estructura 3, en los que **W** representa $-CH=CH-$, usando, por ejemplo, hidrógeno en la presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o ciclohexeno en la presencia de Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF (véase Esquema 1).



Esquema 2

R^7 representa (C_1-C_2) alquilo y R representa $(S)-CH(Me)COOR^7$

5 Los compuestos enantiopuros de Estructura 1 pueden obtenerse mediante la saponificación del resto éster de compuestos enantiopuros de Estructura 2, usando una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como una mezcla de agua y disolvente orgánico tal como THF o EtOH.

10 Los compuestos enantiopuros de Estructura 2 en los que W representa $-CH=CH-$ pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 2): a) reacción de Diels-Adler entre spiro[2.4]hepta-4,6-dieno y (*E*)-1,2-bis-[[$(1S)$ -1-etoxicarbonil-etoxi]-carbonil]-eteno comercialmente disponible, en un disolvente adecuado tal como hexano; la asignación de los centros estereogénicos de los compuestos intermedios obtenidos se hizo en base a la literatura de referencia (G. Helmchen y otros, Angew. Chem. Int. Ed., vol. 26, pág. 1143, (1987)), que describe la reacción de Diels-Adler entre ciclopentadieno y (*E*)-1,2-bis-[[$(1S)$ -1-etoxicarbonil-etoxi]-carbonil]-eteno; b) saponificación de los restos éster usando una base tal como LiOH en un disolvente adecuado tal como una mezcla de THF y agua; c)

yodolactonización usando KI e I₂ en la presencia de una base tal como NaHCO₃, en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente, para dar yodolactona 2 enantiopura; d) esterificación del ácido carboxílico resultante usando condiciones convencionales tal como TMSCH₂N₂ en un disolvente adecuado tal como MeOH o mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) y posterior reacción con MeOH; e) retro-yodolactonización del éster yodolactona resultante usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C; y f) acoplamiento de amida del ácido carboxílico resultante con una amina apropiada R¹-Y-NH₂, mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂), en la presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona, o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tal como EDC/HOBt, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂.

Los compuestos enantiopuros de Estructura 2 en los que **W** representa -CH₂-CH₂- pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 2): a) esterificación de la yodolactona 2 enantiopura usando condiciones convencionales tal como TMSCH₂N₂ en un disolvente adecuado tal como MeOH o mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂) y posterior reacción con MeOH para dar yodolactona 1 enantiopura; b) retro-yodolactonización del éster yodolactona resultante usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C; c) reducción del doble enlace usando ciclohexeno en la presencia de Pd/C, en un disolvente tal como THF o usando H₂ y un catalizador tal como Pd/C en un disolvente adecuado tal como THF; y d) acoplamiento de amida del ácido carboxílico resultante con una amina apropiada R¹-Y-NH₂, mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂), en la presencia de una base tal como DIPEA, Et₃N o piridina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, THF o acetona, o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tal como EDC/HOBt, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂.

Los compuestos enantiopuros de Estructura 3 en los que **W** representa -CH=CH- pueden prepararse mediante la secuencia siguiente (véase Esquema 2): a) acoplamiento de la yodolactona 2 enantiopura con un alcohol apropiado R²OH, en el que **R**², si contiene una función amina primaria o secundaria, podría requerir protección, por ejemplo tal como una amina N-*tert*-butoxicarbonil protegida, mediante la formación del cloruro de acilo (usando condiciones convencionales tal como cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tolueno o CH₂Cl₂), en la presencia de una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, o mediante la activación del ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento convencionales tal como EDC/HOBt o HATU, en la presencia de una base tal como DIPEA o DMAP o una combinación de ambas, en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o THF/DMF; y b) retro-yodolactonización de la yodolactona 3 enantiopura resultante usando un exceso de cinc, en un disolvente tal como AcOH a una temperatura de aproximadamente 65°C.

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

En una manera general, los compuestos enantiopuros de Estructura 1 pueden obtenerse o bien en analogía a la síntesis de compuestos racémicos de Estructura 1 partiendo de la yodolactona anantiopura 1 ó 2, o bien mediante purificación por HPLC quiral de una mezcla de enantiómeros.

B2. Síntesis de aminas R¹-Y-NH₂

Las aminas de fórmula R¹-Y-NH₂, si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la secuencia siguiente: a) conversión del alcohol R¹-Y-OH, en el que **Y** representa un grupo (C₁-C₂)alcanodiilo, en el mesilato o cloruro correspondiente usando, por ejemplo, MsCl en la presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂; b) conversión del mesilato o cloruro en la azida correspondiente usando, por ejemplo, NaN₃ en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 80°C; c) reducción del resto azida o bien usando Ph₃P y agua en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de aproximadamente 60°C, o bien mediante hidrogenación usando un catalizador metálico tal como Pd/C en un disolvente adecuado tal como MeOH.

Como alternativa, las aminas de fórmula R¹-Y-NH₂, pueden prepararse mediante la reducción del nitrilo correspondiente usando un agente de reducción apropiado, tal como BH₃, en un disolvente adecuado, tal como THF.

Como alternativa, las aminas de fórmula R¹-Y-NH₂, pueden prepararse por analogía a los procedimientos descritos en la parte experimental, o una combinación de los mismos y los reportados.

B3. Síntesis de alcoholes R²-OH

Los alcoholes de fórmula R²-OH, si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse mediante la reducción de los ácidos o ésteres correspondientes, usando un agente de reducción adecuado.

5 Los alcoholes de fórmula R²-OH, en los que R² representa cicloalquilo(C₃-C₆), los cuales están mono-substituidos con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo, si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la alquilación del haluro correspondiente con una amina R³R⁴N-CH o heterociclo apropiados o mediante protección/activación selectiva del diol apropiado y posterior alquilación con una amina R³R⁴N-CH o heterociclo apropiados.

10 De manera similar, los alcoholes de fórmula R²-OH, en los que R² representa alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-substituido con alcoxi(C₁-C₄), el cual está mono-substituido con heterociclilo, si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la alquilación del haluro correspondiente con un heterociclo apropiados o mediante protección/activación selectiva del diol apropiado y posterior alquilación con un heterociclo apropiado.

15 De manera similar, los alcoholes de fórmula R²-OH, en los que R² representa alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-substituido con cicloalquilo(C₃-C₆), cuyo cicloalquilo está mono-substituido con -NR³R⁴, o con heterociclilo, si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la alquilación del haluro correspondiente con una amina R³R⁴NH o heterociclo apropiados o mediante la protección/activación selectiva del diol apropiado y posterior alquilación con una amina R³R⁴NH heterociclo apropiados.

20 Los alcoholes de fórmula R²-OH, en los que R² representa fluoroalquilo(C₃-C₅), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido o independientemente mono- o di-substituido en uno o dos de los átomos de carbono con substituyentes independiente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄), si no están comercialmente disponibles, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la secuencia siguiente: a) protección selectiva del grupo hidroxilo de un alcohol que contiene tres a cinco átomos de carbono, el cual está substituido además por, primero, por un halógeno o -OH y, segundo, por un grupo -OH adicional o un grupo oxo, mediante un grupo de protección adecuado, tal como un grupo bencilo; b) alquilación del haluro apropiado con un heterociclo apropiado o activación selectiva del alcohol apropiado y posterior alquilación con un heterociclo apropiado; y c) introducción del fluoro mediante desplazamiento de un grupo hidroxilo usando un reactivo adecuado, tal como trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosufuro, o la introducción de un resto di-fluoro mediante la reacción de un grupo oxo con un reactivo adecuado, tal como trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosufuro.

30 Como alternativa, los alcoholes R²-OH pueden prepararse por analogía a los procedimientos descritos en la parte experimental, o una combinación de los mismos y los reportados.

Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereómeras o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1 (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o una columna AD-H (5-10 µm). Las condiciones de HPLC quiral típicas son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como Et₃N o dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

40 Por ejemplo, los compuestos enantiopuros de Estructura 2, pueden obtenerse mediante separación por HPLC quiral de una mezcla de enantiómeros; por ejemplo, la (5*R*)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*)-6-etoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida puede obtenerse mediante separación por HPLC quiral de (5*R*^{*})-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6*R*^{*})-6-etoxicarbonil-(4*S*^{*},7*R*^{*})-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida. Preferiblemente, dichas separaciones se llevan a cabo usando una columna Daicel ChiralPak AD-H con una mezcla de EtOH y hexano (15/85) como eluyente.

Parte experimental

45 **Abreviaturas** (tal como se usan en la presente memoria y en la descripción anterior)

Ac	acetilo
AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AIBN	azo-bis-(isobutironitrilo)
50 ac.	acuoso
atm	atmósfera
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano

	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	pb	punto ebullición
	aprox.	aproximadamente
	COAD	enfermedad de las vías respiratoria obstructiva crónica
5	COLD	enfermedad del pulmón obstructiva crónica
	COPD	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	DAD	detector de red de diodos
	DC	células dendríticas
	DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
10	DCE	1,2-dicloroetano
	DIBAL-H	hidruro de disiobutilaluminio
	DIPEA	disiopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMEM	medio de Eagle modificado de Dulbecco
15	DMF	dimetilformamdia
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EC ₅₀	concentración efectiva media
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etil-carbodiimida
20	ELSD	detección de dispersión de luz evaporativa
	eq.	equivalente(s)
	ES+	ionización positiva por electropulverización
	Et	etilo
	Eter o Et ₂ O	dietiléter
25	Et ₃ N	triethylamina
	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	FAD	autosómico dominante familiar
	FC	cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice
30	FLIPR	lector de placa de imagen fluorescente
	FPRL1	receptor formil-peptídico tipo 1
	FPRL2	receptor formil-peptídico tipo 2
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
35	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico
	hept	heptano
	HIV	visrus de la inmunodeficiencia humana

	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HOAt	7-aza-1-hidroxilbenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
	LC-MS	cromatografía líquida- espectroscopia de masas
5	lem	longitud de onda de emisión
	lex	longitud de onda de excitación
	LPS	lipopolisacárido
	Me	metilo
	MeOH	metanol
10	min	minuto(s)
	mM	milimolar
	μM	micromolar
	mRNA	ácido ribonucleico mensajero
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
15	MS	espectroscopia de masas
	Ms	metanosulfonilo
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	RMN	resonancia magnética nuclear
20	org.	Orgánico
	PG	grupo de protección
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
	rt	factor de retención
	rpm	revoluciones por minuto
25	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	<i>t</i> -But	<i>terc</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
30	TLC	cromatografía de capa fina
	<i>t_R</i>	tiempo de retención
	UV	ultravioleta
	Vis	visible

I. Química

- 35 General. Todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius (°C). Salvo que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Como bicarbonato soportado por polímero, se usó PL-HCO₃ de Polymer Laboratories.

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

- 5 La cromatografía de columna ultrarrápida (FC) y la filtración se llevaron a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (0,0063-0,200 mm) o gel de sílice de Macherey-Nagel (0,063-0,200 mm); elución con EA, Et₂O, heptano, hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

Las MPLC se llevaron a cabo usando columnas Isolute® SPE Flash SI II de International Sorbent Technology; elución con EA, Et₂O, heptano, hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

- 10 Condiciones 01 de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6x50 mm de DI de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% de TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% de B → 95% de B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 15 Condiciones 02 de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Plus MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6x50 mm de DI de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% de TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% de B → 95% de B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 20 Condiciones 07 de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Bomba: Dionex HPG-3200RS, MS: Thermo MSQ Plus. DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85, Columna: Xbridge C18, 2,5 µm, 4,6x50 mm de DI de Waters, termoestabilizada en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% de TFA; B: AcCN; Procedimiento: Gradiente: 5% de B → 95% de B durante 1,00 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 25 Condiciones 08 de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Bomba: Dionex HPG-3200RS, MS: Thermo MSQ Plus. DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85, Columna: Zorbax SB-AQ 3,5 µm, 4,6x50 mm de DI de Agilent Technologies, termoestabilizada en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% de TFA; B: AcCN; Procedimiento: Gradiente: 5% de B → 95% de B durante 1,00 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 30 Condiciones FA de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Detector PDA de Acquity UPLC, ELSD: ELSD de Acquity UPLC, Columna: CSH C18 de Acquity UPLC, 1,7 µm, 2,1x50 mm de DI de Waters, termoestabilizada en la Column Manager de Acquity UPLC a 60°C. Eluyentes: A: H₂O + 0,05% de FA; B: AcCN + 0,04% de FA; Procedimiento: Gradiente: 2% de B → 98% de B durante 2,00 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 35 Condiciones TFA de LC-MS (salvo que se indique lo contrario): Analítica: Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Detector PDA de Acquity UPLC, ELSD: ELSD de Acquity UPLC, Columna: BEH C18 de Acquity UPLC, 1,7 µm, 2,1x50 mm de DI de Waters, termoestabilizada en la Column Manager de Acquity UPLC a 60°C. Eluyentes: A: H₂O + 0,05% de TFA; B: AcCN + 0,045% de FA; Procedimiento: Gradiente: 2% de B → 98% de B durante 2,00 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

- 40 HPLC preparativa: X-Bridge C18 5 µm, 50x19 mm de DI de Waters. Eluyentes: A: H₂O + 0,5% de NH₄OH; B: AcCN; Gradiente: 10% de B → 90% de B durante 5 min. Flujo: 40,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R está dado en minutos.

HPLC quiral, analítica: a) columna Regis Whelk, 4,5x250 mm, 10 µm. Eluyente: A: EtOH + 0,05% de Et₃N; Eluyente B: hexano. Flujo: 1 ml/min. b) ChiralPak AD, 4,6x250 mm, 5 µm. Eluyente: A: EtOH + 0,05% de Et₃N; Eluyente B: hexano. Flujo: 1 ml/min. c) ChiralCel OD, 4,6x250 mm, 10 µm. Eluyente: A: EtOH + 0,1% de Et₃N; Eluyente B: hexano. Flujo: 0,8 ml/min. Detección: UV/Vis. t_R está dado en minutos.

- 45 HPLC quiral, preparativa: a) columna Regis Whelk 01, 50x250 mm. Flujo: 100 ml/min. b) ChiralPak AD, 20x250 mm, 5 µm. Flujo: 10 ml/min. c) ChiralCel OD, 20 µm, 50x250 mm. Flujo: 100 ml/min. Detección: UV/Vis. t_R está dado en minutos.

- 50 RMN: Bruker Advance 400 (400 MHz); Varian Mercury 300 (300 MHz); los desplazamientos químicos están dados en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doble, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = ancho, las constantes de acoplamiento están dadas en Hz.

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

Procedimientos generales

Procedimiento general A: formación del éster (1)

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregaron, a una solución del ácido carboxílico (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M), un alcohol (1,0-2,0 equiv.), EDC·HCl (2,0-4,0 equiv.), HOBt (1,2-2,4 equiv.) y DIPEA (3,0-6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, se agregó agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo, cuando fue necesaria, mediante FC o HPLC, proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general B: formación del éster (2)

En un vial de vidrio, bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó una solución del ácido carboxílico (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,1 M), EDC·HCl (1,1-1,3 equiv.) y DMAP (1,0-1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o a 40°C hasta terminación de la reacción. Se agregó PL-HCO₃ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo, cuando fue necesaria, mediante HPLC, proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general C: formación del éster (3)

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó, a una mezcla del ácido carboxílico (1,0 equiv.), un alcohol (2,0 equiv.) y HATU (2,0 equiv.) en THF/DMF (4:1) (1 ml por 0,2 mmol de HATU) y DIPEA (3,0-6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o a 60°C hasta terminación de la reacción. A continuación, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo, cuando fue necesaria, mediante FC o HPLC, proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general D: desprotección de Boc

En un vial de vidrio, bajo atmósfera inerte (N_2), se trató una solución de la amina Boc-protégida (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 se trató con HCl 4 N en dioxano (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C o a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó, cuando fue necesario, mediante HPLC, proporcionando el compuesto deseado.

Procedimiento general E: desprotección de dioxolano

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se trató una solución del diol dioxolano-protégido (1,0 equiv.) en THF/ H_2O (1:1, 0,06 M) con AcOH (28,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta terminación de la reacción. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EA. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2x). A continuación, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó, cuando fue necesario, mediante FC o HPLC, para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento general F: reducción del doble enlace

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética, se agitó una suspensión de alqueno (1,0 equiv.) y PtO_2 (0,1-0,2 equiv.) en EA seco a temperatura ambiente, bajo una presión atmosférica de H_2 hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró, se lavó con EA, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó, cuando fue necesario, mediante FC o HPLC, para proporcionar el compuesto deseado.

40 Síntesis de compuestos intermedios

Spiro[2.4]hepta-4,6-dieno:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se calentó a 45°C una mezcla de cloruro de benciltrietilamonio (18,0 g, 78 mmol) en solución de NaOH acuosa al 50% (1,2 l). A la solución de NaOH agitada se agregó una solución enfriada de ciclopentadieno (formada por el cracking de dímero de ciclopentadieno a 180°C, 140 ml, 1,70 mol) en 1,2-dicloroetano (122 ml, 1,55 mol), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 55°C. Una vez completada la adición (aprox. 1,75 h), la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaOH 1 M, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El líquido bruto de color pardo se destiló bajo presión reducida (8,5-9,5 kPa) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un líquido incoloro (p.eb. = 45-50°C a 8 kPa). RMN-¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,58 (m, 2H), 6,19 (m, 2H), 1,71 (s, 4H).

2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó, a una solución de pirrolidina (0,35 ml, 4,22 mmol) y 2-(2-cloroetoxi)etanol (0,45 ml, 4,22 mmol) en tolueno seco (7 ml), K_2CO_3 (3,21 g, 23,20 mmol) a temperatura ambiente, seguido de KI (70 mg, 0,42 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanol bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (90:10:0,5, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) = 0,17.

(S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol:

- 5 En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó, a una solución de hidrocloruro de (S)-3-fluoropirrolidina (250 mg, 1,99 mmol) y 2-(2-cloroetoxi)etanol (0,21 ml, 1,99 mmol) en tolueno seco (7 ml), K₂CO₃ (1,51 g, 10,96 mmol) a temperatura ambiente, seguido de KI (33 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (90:10:0,5, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) = 0,23.

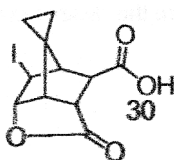
Reacción de Diels-Alder - formación de (5R,6R)-5,6-bis[(1-(1S)-etoxicarbonil)-etoxi-carbonil]-(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]:

- 15 En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó, a una solución de (E)-1,2-bis-[(1S)-1-etoxicarbonil]-etoxi-carbonil]-eteno (4,70 g, 22,7 mmol) en *n*-hexano (76 ml), spiro[2.4]hepta-4,6-dieno (3,14 g, 34,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 9:1). El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido. TLC: rf (9:1, heptano/EA) = 0,25. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺ = 409,00. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 5,5, 2,8 Hz, 1H), 5,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,06 (q, J = 7,1 Hz), 4,28-4,14 (m, 4H), 3,76 (t ap., J = 4,0 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 6H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,70 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 3H).

Saponificación - formación de ácido (4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-(5R,6R)-5,6-bis-carboxílico:

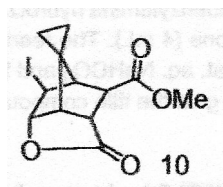
- 25 A una solución de (5R,6R)-5,6-bis[(1-(1S)-etoxicarbonil)-etoxi-carbonil]-(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano] (9,51 g, 23,28 mmol) en THF/H₂O (1:1, 232 ml), se agregó LiOH (3,91 g, 93,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se agregó HCl 1 N con el fin de ajustar el pH de la mezcla de reacción a pH = 3, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (9:1, CH₂Cl₂/MeOH) = 0,31. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,72 min; [M+AcCN+H]⁺ = 250,18.

- 30 **Yodolactonización - formación de yodolactona 2 enantiopura:**



- 35 A una solución de ácido (4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-(5R,6R)-5,6-bis-carboxílico (5,60 g, 22,32 mmol) en CH₂Cl₂ (33 ml), se agregaron NaHCO₃ (2,06 g, 24,56 mmol), agua (100 ml), KI (1,37 g, 82,60 mmol) e I₂ (6,80 g, 26,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂S₂O₃ acoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La espuma bruta se purificó mediante FC (EA), proporcionando yodolactona 2 enantiopura en forma de un sólido de color blanco. TLC: rf (EA) = 0,33.

Esterificación - formación de yodolactona 1 enantiopura (R⁷ = Me):



- 40 En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó, a una solución de yodolactona 2 enantiopura (5,00 g, 14,96 mmol) en MeOH (75 ml) seco, TMSCH₂N₂ (2,0 M en hexanos, 37,0 ml, 74,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante FC (heptano/EA, 4:1), proporcionando yodolactona 1 enantiopura (R⁷ = Me) en forma de un sólido de color blanco. TLC: rf (4:1, heptano/EA) = 0,18.

Retro-yodolactonización - formación de ácido (6R)-6-metoxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-(5R)-5-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó, a una solución de yodolactona 1 enantiopura (R⁷ = Me) (2,86 g, 8,21 mmol) en ácido acético (29 ml), polvo de cinc (8,06 g, 123,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EA. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:1), y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1, heptano/EA) = 0,41.

Acoplamiento de amida (con 4-bromo-anilina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-metoxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de ácido (6R)-6-metoxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-(5R)-5-carboxílico (2,00 g, 9,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml), unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,84 ml, 10,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se agregó una solución de 4-bromo-anilina (2,32 g, 13,50 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de DIPEA (6,2 ml, 36,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EA y se lavó, de manera sucesiva, con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 3:2) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. TLC: rf (3:2, heptano/EA) = 0,57. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,05 min; [M+H]⁺ = 376,30.

(5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-metoxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida (3,30 g, 8,77 mmol) en THF (35 ml), se agregó NaOH 1 N acuoso (17 ml, 17,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 361,90.

Reducción del doble enlace - formación de ácido (6R)-6-metoxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-(5R)-5-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agitó a reflujo durante 2 horas una suspensión desoxigenada de ácido (6R)-6-metoxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etenileno-spiro[2.4]heptano]-(5R)-5-carboxílico (220 mg, 0,99 mmol), Pd/C al 10% (44 mg) y ciclohexeno (0,20 ml, 1,98 mmol) en THF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. TLC: rf (2:3, heptano/EA) = 0,48.

Acoplamiento de amida (con 4-bromo-2-fluorobencilamina) - formación de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de ácido (6R)-6-metoxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-(5R)-5-carboxílico (160 mg, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró bajo presión reducida.

A una suspensión de hidrocloreto de 4-bromo-2-fluorobencilamina (171 mg, 0,71 mmol) en piridina (0,84 ml), se agregó una solución del cloruro de acilo en acetona (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EA y se lavó, de manera sucesiva, con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺ = 410,67.

(5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-metoxycarbonil--(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida (290 mg, 0,71 mmol) en THF (5 ml), se agregó NaOH 1 N acuoso (2,8 ml, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color blanco. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 395,95.

Acoplamiento de amida (con 5-amino-2-bromo-piridina) - formación de (5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil--(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-(5*R*)-5-carboxílico (2,56 g, 11,37 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 ml), 10 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,20 ml, 13,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró bajo presión reducida.

A una suspensión de 5-amino-2-bromo-piridina (1,97 g, 11,37 mmol) en piridina (2,75 ml), se agregó una solución del cloruro de acilo en acetona (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EA y se lavó, de manera sucesiva, con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:0 → 1:1) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. TLC: rf (2:1, heptano/EA) = 0,44. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 379,04.

(5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-*N*⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6*R*)-6-metoxicarbonil--(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida (3,81 g, 10,05 mmol) en THF (100 ml), se agregó NaOH 2 N acuoso (20 ml, 40,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,72 min; [M+H]⁺ = 365,22.

Acoplamiento de amida (con 5-metilisoxazol-3-il)metanamina - formación de (5*R*)-*N*⁵-((5-metilisoxazol-3-il)-metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil--(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-(5*R*)-5-carboxílico (1,75 g, 7,79 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), 5 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,82 ml, 9,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró bajo presión reducida.

A una suspensión de (5-metilisoxazol-3-il)metanamina (0,90 g, 7,79 mmol) en piridina (1,9 ml), se agregó una solución del cloruro de acilo en acetona (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EA y se lavó, de manera sucesiva, con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 5:1) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. TLC: rf (1:1, heptano/EA) = 0,38. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,70 min; [M+H]⁺ = 319,12.

(5*R*)-*N*⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6*R*)-6-hidroxycarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

A una solución de (5*R*)-*N*⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil--(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida (1,95 g, 6,12 mmol) en THF (40 ml), se agregó NaOH 2 N acuoso (15 ml, 30,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en HCl 1 N acuoso y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,59 min; [M+H]⁺ = 305,05.

Acoplamiento de amida (con 3-metilisoxazol-5-il)metanamina - formación de (5*R*)-*N*⁵-((3-metilisoxazol-5-il)-metil)-(6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de ácido (6*R*)-6-metoxicarbonil-(4*S*,7*R*)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-(5*R*)-5-carboxílico (3,64 g, 16,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), 6 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,64 ml, 19,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 minutos y se concentró bajo presión reducida.

A una suspensión de (3-metilisoxazol-5-il)metanamina (2,40 g, 21,00 mmol) en piridina (3,9 ml), se agregó una solución del cloruro de acilo en acetona (11 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con EA y se lavó, de manera sucesiva, con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 9:1 → 1:1) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,77 min; [M+H]⁺ = 319,04.

(5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida:

A una solución de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-metoxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida (3,91 g, 12,28 mmol) en THF (78 ml), se agregó NaOH 2 N acuoso (43 ml, 86,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se lavó con Et₂O, se vertió en HCl 2 N acuoso y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color blanco. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,67 min; [M+H]⁺ = 305,01.

2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregaron, a una solución de hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina (258 mg, 1,74 mmol) y 2-(2-cloroetoxi)etanol (3,77 ml, 34,83 mmol) en tolueno seco (10 ml), K₂CO₃ (1,32 g, 9,58 mmol) y KI (29 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 1:0:0 → 98:2:0,5), y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

3,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó, a una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (177 mg, 0,57 mmol) en THF seco (5,8 ml), DIBAL-H (solución 1 M en THF, 1,15 ml, 1,15 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató, de manera sucesiva, con H₂O (0,23 ml) y NaOH 2 N acuoso (0,45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se filtró a través de Celite, se lavó con EA y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:1 → 1:2) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,74 min; [M-CH₃+H]⁺ = 251,34.

4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética, se agitó una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (462 mg, 1,51 mmol) y Pd/C (10%, 70 mg) en EtOH seco (8 ml), a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de H₂ hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró, se lavó con EA/EtOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:0 → 1:1) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,89 min; [M-CH₃+H]⁺ = 293,29.

4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución enfriada en hielo de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,40 g, 10,00 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), una solución de peryodinano Dess-Martin (50 m de una solución al 15% en CH₂Cl₂, 24,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. A continuación, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), seguido de Na₂SO₃ acuoso al 10% (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se re-disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se agitó en la presencia de tamices moleculares durante 24 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 3,3-difluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a NaH (45 mg, 1,12 mmol, dispersión al 60% en aceite lavado con heptano), una solución de fosfonoacetato de trietilo (262 mg, 1,17 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación se agregaron tamices moleculares, seguido de una solución de 3,3-difluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,93 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo (mezcla de isómeros *E* y *Z*). Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,88 y 0,93 min; [M-CH₃+H]⁺ = 291,27.

3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución de 3,3-difluoropiperidin-4-ol (700 mg, 5,10 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml), Boc₂O (1,11 g, 5,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación,

la mezcla se agregó agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,69$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 223,30$.

5 3,3-difluoropiperidin-4-ol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética, se agitó una suspensión de 3,3-difluoropiperidin-4-ol (1,73 g, 7,62 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (Pd al 20%, 107 mg) en EtOH seco (50 ml), a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de H_2 hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró, se lavó con EA/EtOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color beige.

1-bencil-3,3-difluoropiperidin-4-ol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo una atmósfera (N_2), se agregó, a una solución de 1-bencil-3,3-difluoropiperidin-4,4-diol (Patentes WO 2008/121687 y WO 2005/040120) (2,88 g, 11,85 mmol) en MeOH seco (58 ml), NaBH_4 (672 mg, 17,76 mmol) en porciones a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. A continuación, se agregó NaHCO_3 0,1 M acuoso (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos, se secó, (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 2:1 $\rightarrow$ 1:1) y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite de color beige. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,42$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,32$.

3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética, se agitó una suspensión de 4-(2-etoxi-2-oxoetiledeno)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Patente WO 2010/056633) (2,17 g, 7,55 mmol) y Pd/C (Pd al 10%, 217 mg) en EtOH seco (7 ml), a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de H_2 hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró, se lavó con EA/EtOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 6:1), proporcionando 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 275,32$.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N_2), se agregó, a una solución enfriada en hielo de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (348 mg, 1,20 mmol) en THF seco (9 ml), DIBAL-H (2,41 ml, de una solución 1 M en tolueno, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó nuevamente DIBAL-H (2,41 ml de una solución 1 M en tolueno, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó nuevamente a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de enfriarla a 0°C . Se agregó agua (0,15 ml) seguido de NaOH 2 N acuoso (0,30 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, se filtró a través de Celite, se lavó con EA y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 7:3 $\rightarrow$ 1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,69$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 233,35$.

3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo y 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó, a una solución de 3-fluoro-4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (545 mg, 2,53 mmol) en THF (17 ml), gota a gota una solución de 9-BBN (12,7 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NaOAc 5 M en agua (1,7 ml), seguido de H_2O_2 al 30% (1,7 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se repartió entre EA y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EA (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 3:2), proporcionando 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo en forma de un aceite incoloro y 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo en forma de un aceite de incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,65$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 220,35$ y $t_R = 0,68$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 220,36$.

3-fluoro-4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó, a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,68 g, 4,60 mmol) en THF seco (30 ml), *terc*-butóxido potásico (544 mg, 4,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se agregó una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,30 mmol) en THF seco (10 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se agregó NaHSO_3 al 10% acuoso y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (hexanos/EA, 19:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+ = 201,33$.

3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,00 g, 25,09 mmol) en DMF seco (25 ml), cloruro de trimetilsililo (5,77 ml, 45,17 mmol), seguido de EtN₃ (8,36 ml, 60,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (hexanos/EA, 9:1), proporcionando 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución de 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (5,30 g, 19,53 mmol) en acetonitrilo seco (25 ml), Selectfluor® (8,01 g, 21,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se vertió en EA y, de manera sucesiva, se lavó con NaHCO₃ acuoso al 1% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (hexanos/EA, 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,95 min

4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución enfriada en hielo de 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (2,50 g, 11,72 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), HF.piridina (1,00 ml, 8,20 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y, a continuación, se agregó más HF.piridina (0,50 ml, 4,10 mmol) y la mezcla se agitó otra vez a 0°C durante 1 hora. A continuación, se agregó agua-hielo (100 ml), seguido de NaOH acuoso 2 N, para alcanzar pH neutro. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:0 → 1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,66 min.

4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-ol y 4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-1-ol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución de 2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)pent-4-en-1-ona (260 mg, 1,37 mmol) en THF seco (15 ml), BH₃-THF (6,6 ml de una solución 1 M en THF, 6,60 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se re-disolvió en MeOH (adición lenta) y se concentró bajo presión reducida (2x). A continuación, el aceite resultante se re-disolvió en THF (5 ml), se trató con NaOH 2 N acuoso (0,8 ml) y H₂O₂ acuoso al 30% (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se agregó agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:1 → 3:7), proporcionando 4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-ol en forma de un aceite incoloro y 4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-1-ol en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,38 min; [M+H]⁺ = 194,39 y t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 194,38.

2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)pent-4-en-1-ona:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución de 2-bromo-2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)etanona (600 mg, 2,63 mmol) en tolueno seco (18 ml), aliltributilestaño (0,84 ml, 2,63 mmol) y AIBN (9 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se agregó nuevamente AIBN (9 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó nuevamente a 100°C durante 30 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante FC (SiO₂ conteniendo KF al 10%, heptano/EA, 1:0 → 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 190,30.

2-bromo-2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, gota a gota bromodifluoroacetato de etilo (0,88 ml, 6,89 mmol) a pirrolidina (0,58 ml, 6,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de sílice y el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,70 min; [M+H]⁺ = 228,01.

(S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butanol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se calentó una suspensión de 4-bromo-1-butanol (187 mg, 1,20 mmol), (S)-3-fluoropirrolidina (186 mg, 1,44 mmol) y K₂CO₃ (392 mg, 1,56 mmol) en CH₃CN 8 ml) a 100°C bajo irradiaciones por microondas durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro.

4-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se calentó una solución de ácido 4-benciloxibutírico (246 mg, 1,27 mmol), pirrolidina (0,13 ml, 1,52 mmol), EDC (493 mg, 2,53 mmol), HOBt (262 mg, 1,90 mmol) y DIPEA (0,65 ml, 3,80 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), a temperatura ambiente hasta terminación de la reacción. Se agregó agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante FC (heptano/EA, 1:0 → 0:1), proporcionando 4-benciloxi-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,77 min. [M+H]⁺ = 247,95.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética, se agitó una suspensión de 4-benciloxi-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona (284 mg, 1,15 mmol) y Pd/C (Pd al 10%, 122 mg) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de H₂, hasta terminación de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro. Condiciones 08 de LC-MS: t_R = 0,41 min. [M+H]⁺ = 158,07.

3-hidroxipropanamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una varilla de agitación magnética y bajo atmósfera de inerte (N₂), se agregó, a una solución enfriada en hielo de 3-amino-3-oxopropanoato de etilo (1,00 g, 7,25 mmol) en EtOH (40 ml), NaBH₄ (1,02 g, 26,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró y el filtrado se se interrumpió mediante la lenta adición de H₂O a 0°C. El residuo bruto se suspendió en 2-butanona y el sólido se separó por filtración. Esta operación se repitió dos veces, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Preparación de ejemplos**Ejemplo 1:**

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: t_R = 0,63 min. [M+H]⁺ = 462,20.

Ejemplo 2:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: t_R = 0,61 min. [M+H]⁺ = 448,20.

Ejemplo 3:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo] hidrocloreto;

Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: t_R = 0,52 min. [M+H]⁺ = 402,30.

Ejemplo 4:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo] hidrocloreto:

5 Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenilmetil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,70$ min. $[M+H]^+ = 493,20$.

Ejemplo 5:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S*)-2,3-dihidropiridilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **E**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,82$ min. $[M+H]^+ = 439,10$.

Ejemplo 6:

15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-metilpiperidin-4-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 462,20$.

Ejemplo 7:

20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-metoxietilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-metoxietanol.

25 Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 1,03$ min. $[M+H]^+ = 423,10$.

Ejemplo 8:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilo]:

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,68$ min. $[M+H]^+ = 518,20$.

Ejemplo 9:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo] hidrocloreto:

35 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,60$ min. $[M+H]^+ = 448,20$.

Ejemplo 10:

40 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo] hidrocloreto:**

Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,66$ min. $[M+H]^+ = 476,20$.

Ejemplo 11:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo] hidrocloreto:

5 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,65$ min. $[M+H]^+ = 476,20$.

Ejemplo 12:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilmetilo] hidrocloreto:**

Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 462,20$.

Ejemplo 13:

15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo] hidrocloreto:**

20 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,59$ min. $[M+H]^+ = 434,20$.

Ejemplo 14:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];

25 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-metilpirrolidin-3-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,60$ min. $[M+H]^+ = 448,20$.

Ejemplo 15:

30 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-metilpirrolidin-3-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,49$ min. $[M+H]^+ = 388,00$.

Ejemplo 16:

35 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo] hidrocloreto:**

Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,50$ min. $[M+H]^+ = 388,30$.

Ejemplo 17:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo] hidrocloreto:

45 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,55$ min. $[M+H]^+ = 416,30$.

Ejemplo 18:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo] hidrocloreto:

- 5 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,52$ min. $[M+H]^+ = 402,30$.

Ejemplo 19:

- 10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo] hidrocloreto:**

Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(hidroxipirrolidino-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo.

- 15 Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,49$ min. $[M+H]^+ = 374,30$.

Ejemplo 20:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo] hidrocloreto:

- 20 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,55$ min. $[M+H]^+ = 416,30$.

Ejemplo 21:

- 25 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(dimetilamino)propan-1-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 450,20$.

Ejemplo 22:

- 30 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-2-ilmetilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-(metilpiperidin-2-il)metanol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,63$ min. $[M+H]^+ = 476,20$.

- 35 **Ejemplo 23:**

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo]:

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-2-ona..

- 40 Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,95$ min. $[M+H]^+ = 476,10$.

Ejemplo 24:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de azetidin-3-ilo] hidrocloreto:

5 Siguiendo los procedimientos generales **B** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-hidroxiazetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,59$ min. $[M+H]^+ = 420,20$.

Ejemplo 25:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(dimetilamino)propan-1-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,50$ min. $[M+H]^+ = 390,30$.

Ejemplo 26:

15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-2-ilmetilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (1-metilpiperidin-2-il)metanol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,52$ min. $[M+H]^+ = 416,30$.

Ejemplo 27:

20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoet-2-ilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(dimetilamino)etan-1-ol.

25 Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 0,48$ min. $[M+H]^+ = 376,30$.

Ejemplo 28:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de isobutilo]:

30 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-metilpropan-1-ol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 1,06$ min. $[M+H]^+ = 361,30$.

Ejemplo 29:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de ciclopentilo]:

35 Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y ciclopentanol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 1,07$ min. $[M+H]^+ = 373,30$.

Ejemplo 30:

40 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de propilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y propanol.

Condiciones FA de LC-MS: $t_R = 1,00$ min. $[M+H]^+ = 347,30$.

Ejemplo 31:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-piridin-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,66 min. [M+H]⁺ = 505,92.

Ejemplo 32:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:

- 10 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,73 min. [M+H]⁺ = 536,85.

Ejemplo 33:

- 15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,55 min. [M+H]⁺ = 446,22.

Ejemplo 34:

- 20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,55 min. [M+H]⁺ = 446,29.

- 25 **Ejemplo 35:**

(1S,2R,3R,4R)-[5-((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-6-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y después **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

- 30 Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,68 min. [M+H]⁺ = 459,10.

Ejemplo 36:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-4-il)etilo] hidrocloreto:

- 35 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 0,68 min. [M+H]⁺ = 476,12.

Ejemplo 37:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperazin-1-il)etilo] dihidrocloreto:

- 40 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones TFA de LC-MS: t_R = 0,67 min. [M+H]⁺ = 477,20.

Ejemplo 38:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)etilo]:

5 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,70$ min. $[M+H]^+ = 494,35$.

Ejemplo 39:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)etilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,63$ min. $[M+H]^+ = 434,28$.

Ejemplo 40:

15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo]:**

20 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Patente WO 2010/0818599).

Condiciones TFA de LC-MS: $t_R = 0,80$ min. $[M+H]^+ = 494,30$.

Ejemplo 41:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo] hidrocloreto:

25 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,64$ min. $[M+H]^+ = 461,94$.

Ejemplo 42:

30 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,64$ min. $[M+H]^+ = 464,40$.

Ejemplo 43:

35 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*trans*-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo.

40 Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,62$ min. $[M+H]^+ = 420,36$.

Ejemplo 44:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 420,37$.

5 Ejemplo 45:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 3-(aminometil)bencilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-(hidroximetil)bencilcarbamoilato de *terc*-butilo.

10 Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,73$ min. $[M+H]^+ = 484,14$.

Ejemplo 46:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (trans-3-fluoro-piperidin-4-il)]:

15 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metil-isoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (Patente WO 2011/061679).

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 406,33$.

Ejemplo 47:

20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-4-il)etilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,56$ min. $[M+H]^+ = 416,17$.

25 Ejemplo 48:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

30 Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,65$ min. $[M+H]^+ = 524,10$.

Ejemplo 49:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo]:

35 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,64$ min. $[M+H]^+ = 434,27$.

Ejemplo 50:

40 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo] hidrocioruro:**

Siguiendo los procedimientos generales **A**, **F** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-fenil)-(6R)-6-hidroxycarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,74$ min. $[M+H]^+ = 460,94$.

Ejemplo 51:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:

5 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,62$ min. $[M+H]^+ = 420,34$.

Ejemplo 52:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (piperidin-4-il)metilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,61$ min. $[M+H]^+ = 402,14$.

Ejemplo 53:

15 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butilo]:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)butanol.

20 Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,73$ min. $[M+H]^+ = 508,12$.

Ejemplo 54:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 4-(pirrolidin-1-il)butilo]:

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-ol.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,74$ min. $[M+H]^+ = 490,15$.

Ejemplo 55:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:

30 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,70$ min. $[M+H]^+ = 480,34$.

Ejemplo 56:

35 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-ilo):**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,71$ min. $[M+H]^+ = 484,31$.

Ejemplo 57:

40 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (trans-3-fluoro-piperidin-4-ilo):**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,68$ min. $[M+H]^+ = 466,22$.

Ejemplo 58:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (2-(4-fluoro-piperidin-4-il)etilo]:

5 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,65$ min. $[M+H]^+ = 434,28$.

Ejemplo 59:

10 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,63$ min. $[M+H]^+ = 420,36$.

Ejemplo 60:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilo]:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

20 Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,69$ min. $[M+H]^+ = 479,09$.

Ejemplo 61:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-ilo):

25 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,63$ min. $[M+H]^+ = 424,32$.

Ejemplo 62:

30 **(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-3-fluoro-piperidin-4-ilo):**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Patente WO 2011/061679).

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,60$ min. $[M+H]^+ = 406,34$.

Ejemplo 63:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (2-(piperazin-1-il)etilo):

40 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-(6R)-6-hidroxi-carbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,47$ min. $[M+H]^+ = 417,00$.

Ejemplo 64:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (*cis*-3-fluoro-piperidin-4-ilo):

Seguendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,69$ min. $[M+H]^+ = 480,37$.

5 Ejemplo 65:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3-amino-3-oxopropilo)]:

Seguendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-hidroxiopropanamida.

10 Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,65$ min. $[M+H]^+ = 376,24$.

Ejemplo 66:

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3,3-difluoro-piperidin-4-il)etilo]:

15 Seguendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3,3-difluoro-4-(2-hidroxi)etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,65$ min. $[M+H]^+ = 452,39$.

Ejemplo 67:

20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4-pirrolidino-4-oxobutilo)]:**

Seguendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-hidroxi-1-(piridin-1-il)butan-1-ona.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,89$ min. $[M+H]^+ = 504,17$.

Ejemplo 68:

25 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (3-amino-3-oxopropilo)]:**

Seguendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-hidroxiopropanamida.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,67$ min. $[M+H]^+ = 435,84$.

30 Ejemplo 69:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:

Seguendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

35 Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,71$ min. $[M+H]^+ = 555,08$.

Ejemplo 70:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (trans-3-fluoro-piperidin-4-il)metilo]:

40 Seguendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-hidroximetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,70$ min. $[M+H]^+ = 480,35$.

Ejemplo 71:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperazin-1-il)etilo] dihidrocloruro:

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenil-metil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones TFA de LC-MS: $t_R = 0,76$ min. $[M+H]^+ = 508,30$.

5 Ejemplo 72:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-1-il)etilo] hidrocloreto:

10 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(4-bromo-2-fluorofenilmetil)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 07 de LC-MS: $t_R = 0,73$ min. $[M+H]^+ = 507,13$.

Ejemplo 73:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(3,3-difluoro-piperidin-4-il)etilo]:

15 Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,72$ min. $[M+H]^+ = 512,33$.

Ejemplo 74:

20 **(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de *cis*-3-fluoro-piperidin-4-ilo]:**

Siguiendo los procedimientos generales **A** y **D**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,68$ min. $[M+H]^+ = 466,22$.

25 Ejemplo 75:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]:

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)etanol.

30 Condiciones TFA de LC-MS: $t_R = 0,81$ min. $[M+Na]^+ = 564,10$.

Ejemplo 76:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-bencilpiperidin-4-ilo]:

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 1-bencilpiperidin-4-ol.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,79$ min. $[M+H]^+ = 538,38$.

Ejemplo 77:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il))pent-2-ilo]:

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-ol.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,75$ min. $[M+H]^+ = 540,35$.

Ejemplo 78:

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il))pent-1-ilo]:

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de (5R)-N⁵-(2-bromo-pirid-5-il)-(6R)-6-hidroxicarbonil-(4S,7R)-[4,7-etileno-spiro[2.4]heptano]-5-carboxamida y 4,4-difluoro-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-ol.

Condiciones 08 de LC-MS: $t_R = 0,75$ min. $[M+H]^+ = 540,36$.

II. Ensayos biológicosEnsayo in vitro

10 Las actividades agonísticas del receptor ALX y del FPRL2 de los compuestos de fórmula (I) se determinaron de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental**Mediciones de calcio intracelular:**

15 Las células que expresan el receptor ALX humano recombinante y la proteína G de Gα16 (HEK293-hALX-Gα16) se desarrollaron hasta el 80% de confluencia en Medio de Desarrollo (GM). Las células se desprendieron de las placas de cultivo con un tampón de diasociación de células (Invitrogen, 13151-014), y se recogieron mediante centrifugación a 1000 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos en Tampón de Ensayo (AB) (partes iguales de BSS de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Rojo Fenol (Gibco, 11880-028)). Después de 60 minutos de incubación a 37°C bajo CO₂ al 5% en AB suplementado con Fluo-4 (AM) 1 μM (Invitrogen, F14202), y HEPES 20 mM (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y re-suspendieron en AB. A continuación, se sembraron sobre placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 μl por pocillo y se sedimentaron mediante centrifugación a 1.000 rpm durante 1 minuto. Las soluciones madre de los compuestos de ensayo se formaron a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en AB hasta las concentraciones requeridas para la activación de las curvas de dosis-respuesta. Como un agonista de referencia se usó WKYMVm (Phoenix Peptides). Los instrumentos FLIPR384 o FLIPR Tetra (Molecular Devices) se operaron de acuerdo con las instrucciones convencionales del fabricante, agregando 4 μl de compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios de fluorescencia se monitorizaron antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a $\lambda_{ex}=488$ nm y $\lambda_{em}=540$ nm. Los valores pico de emisión por encima del nivel de base después de la adición de los compuestos se exportaron después de restar la línea de base. Los valores se normalizaron al control del nivel superior (compuesto WKYMVm, 10 mM de concentración final) después de restar el valor de la línea de base (adición AB).

30 Las actividades agonísticas de los compuestos ejemplificados se representan en la Tabla 1.

Tabla 1

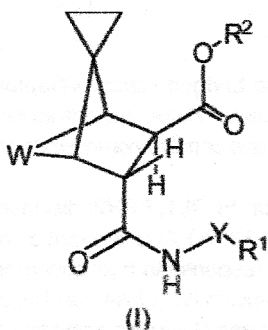
Compuesto	EC ₅₀ del receptor ALX [nM]	Compuesto	EC ₅₀ del receptor ALX [nM]
Ejemplo 1	8,1	Ejemplo 40	4,6
Ejemplo 2	15,1	Ejemplo 41	5,2
Ejemplo 3	22,7	Ejemplo 42	7,2
Ejemplo 4	52,1	Ejemplo 43	7,6
Ejemplo 5	242	Ejemplo 44	8,1
Ejemplo 6	257	Ejemplo 45	9,3
Ejemplo 7	303	Ejemplo 46	9,7
Ejemplo 8	753	Ejemplo 47	9,7
Ejemplo 9	2,5	Ejemplo 48	9,9
Ejemplo 10	3,1	Ejemplo 49	10,4
Ejemplo 11	8,8	Ejemplo 50	10,8
Ejemplo 12	15,5	Ejemplo 51	11,3

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	EC₅₀ del receptor ALX [nM]	Compuesto	EC₅₀ del receptor ALX [nM]
Ejemplo 13	17,9	Ejemplo 52	11,5
Ejemplo 14	25,8	Ejemplo 53	11,9
Ejemplo 15	34,6	Ejemplo 54	14,6
Ejemplo 16	53,7	Ejemplo 55	18,5
Ejemplo 17	79,4	Ejemplo 56	28,2
Ejemplo 18	87,7	Ejemplo 57	33,4
Ejemplo 19	105	Ejemplo 58	36,7
Ejemplo 20	118	Ejemplo 59	41,4
Ejemplo 21	146	Ejemplo 60	43,4
Ejemplo 22	217	Ejemplo 61	50,1
Ejemplo 23	281	Ejemplo 62	77,5
Ejemplo 24	289	Ejemplo 63	79,0
Ejemplo 25	330	Ejemplo 64	106
Ejemplo 26	406	Ejemplo 65	107
Ejemplo 27	585	Ejemplo 66	113
Ejemplo 28	734	Ejemplo 67	125
Ejemplo 29	790	Ejemplo 68	135
Ejemplo 30	808	Ejemplo 69	145
Ejemplo 31	2,2	Ejemplo 70	157
Ejemplo 32	226	Ejemplo 71	162
Ejemplo 33	30,7	Ejemplo 72	262
Ejemplo 34	21,6	Ejemplo 73	270
Ejemplo 35	2,9	Ejemplo 74	280
Ejemplo 36	0,4	Ejemplo 75	403
Ejemplo 37	1,4	Ejemplo 76	2060
Ejemplo 38	1,8	Ejemplo 77	1750
Ejemplo 39	3,7	Ejemplo 78	3740

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 **W** representa -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace o un grupo alcanodiilo(C₁-C₂);

R¹ representa un grupo arilo o uno heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), fluoroalquilo(C₁-C₂) y fluoroalcoxi(C₁-C₂);

10 **R**² representa

. cicloalquilo(C₃-C₆), el cual está no sustituido o mono-sustituido con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo; o

. alquilo(C₂-C₆), el cual está

15 ◇ mono-sustituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

◇ mono- o di-sustituido con hidroxilo; o

20 . alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-sustituido

◇ con alquilo(C₃-C₆), cuyo cicloalquilo está mono-sustituido con -NR³R⁴;

◇ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

25 ◇ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂; o

30 . fluoroalquilo(C₃-C₆), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄); o

35 . heterociclilo, el cual está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) o bencilo y/o independientemente mono- o di-sustituido en uno o dos de los átomos de carbono con sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo(C₁-C₄);

R³ y **R**⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo(C₁-C₃); y

R⁵ y **R**⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo; o

R⁵ y R⁶ forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;

en los que la configuración del compuesto de fórmula (I) es tal, que el sustituyente R¹-Y-NH-C(O)- está próximo con relación al grupo **W**, en tanto que el sustituyente R²-O-C(O)- está próximo con relación al resto ciclopropilo;

5 o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W representa -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

Y representa un enlace o un grupo metanodiilo;

10 **R¹** representa un grupo arilo o uno heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₂);

R² representa

. ciclopentilo o ciclohexilo, los cuales están independientemente no sustituidos o mono-sustituidos con R³R⁴N-CH₂- o heterociclil-metilo; o

15 . alquilo(C₂-C₆), el cual está mono-sustituido con -NR³R⁴, -C(O)NR⁵R⁶ o alcoxi(C₁-C₄) el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono- o di-sustituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

. alquilo(C₁-C₆), el cual está mono-sustituido

20 ◇ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido, o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C₁-C₄) y/o mono- o di-sustituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

◇ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seccionados entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄) y -CH₂NH₂; o

25 . fluoroalquilo(C₃-C₅), el cual está mono-sustituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no sustituido o mono- o di-sustituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

. heterociclilo, el cual está no sustituido (preferido) o mono- o di-sustituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;

R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

30 **R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo; o

R⁵ y R⁶ forman, conjuntamente con el nitrógeno que los lleva, un anillo pirrolidina o piperidina;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

35 **W** representa -CH₂-CH₂-;

o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

W representa -CH=CH-;

o una sal de dicho compuesto.

40 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

Y representa un enlace o un grupo metanodiilo;

o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que

R^1 representa un grupo arilo o uno heteroarilo, cuyos grupos están independientemente mono- o di-substituidos, en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo(C_1-C_4);

5 o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

R^2 representa

. ciclopentilo o ciclohexilo, los cuales están independientemente no substituidos o mono-substituidos con $R^3R^4N-CH_2-$ o heterociclil-metilo; o

10 . alquilo(C_2-C_6), el cual está mono-substituido con $-NR^3R^4$, $-C(O)NR^5R^6$ o alcoxi(C_1-C_4) el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

. alquilo(C_1-C_6), el cual está mono-substituido

15 $\diamond$ con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) y/o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

$\diamond$ con un grupo arilo- o heteroarilo, cuyos grupos están independientemente no substituidos, mono- o di-substituidos, en los que los substituyentes están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_4) y $-CH_2NH_2$; o

20 . fluoroalquilo(C_3-C_5), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro; o

. heterociclilo, el cual está no substituido o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;

o una sal de dicho compuesto.

- 25 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

R^2 representa alquilo(C_1-C_5), el cual está mono-substituido con heterociclilo, cuyo heterociclilo está no substituido, o mono- o di-substituido en un átomo de nitrógeno con alquilo(C_1-C_4) y/o mono- o di-substituido en uno de los átomos de carbono con fluoro;

o una sal de dicho compuesto.

- 30 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que

R^4 representa alquilo(C_1-C_3);

o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

35 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

40 (1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S*)-2,3-dihidropipilo];

45 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo];

- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-metoxietilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilo];
- 5 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo];
- 10 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilmetilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo];
- 15 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpirrolidin-3-ilo];
- 20 (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(piperidin-3-il)etilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de piperidin-3-ilmetilo];
- 25 (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (R)-pirrolidin-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(piperidin-2-il)etilo];
- 30 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metilpiperidin-2-ilmetilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo];
- 35 (1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de azetidin-3-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoprop-3-ilo];
- 40 (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-metil-piperidin-2-ilmetilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 1-dimetilaminoet-2-ilo];
- (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de isobutilo];
- 45 (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1[heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de ciclopentilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de propilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-((6-bromopiridin-3-il)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];

5 (1S,2R,3R,4R)-[2-((4-bromo-2-fluorobencil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];

(1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etilo];

10 (1S,2R,3R,4R)-[2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)etilo]; y

(1S,2R,3R,4R)-[5-((4-bromofenil)carbamoil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-6-carboxilato de piperidin-4-ilmetilo]; o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso como medicamento.

15 12. Una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

20 13. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovíricas mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediadas por amiloides, y para la modulación de respuestas inmunes.

25 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovíricas mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediadas por amiloides, y para la modulación de respuestas inmunes.