

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 409**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/422** (2006.01)

**C07D 413/08** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12800913 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2720546**

54 Título: **Antagonistas espiro-cíclicos de TRPV4**

30 Prioridad:

**17.06.2011 US 201161498104 P**

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

**25.05.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL;  
CHEUNG, MUI;  
EIDAM, HILARY, SCHENCK;  
GOODMAN, KRISTA, B.;  
HAMMOND, MARLYS;  
HILFIKER, MARK, A.;  
PATTERSON, JACLYN, R.;  
STOY, PATRICK y  
YE, GUOSEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 571 409 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas espiro-cíclicos de TRPV4

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a análogos de espirocarbamato, composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos compuestos para usar como antagonistas de TRPV4.

**Antecedentes de la invención**

10 TRPV4 es un miembro de la superfamilia de receptores de potencial transitorios (TRP) de canales catiónicos y es activada por calor, demostrando actividad espontánea a temperaturas fisiológicas (Guler et al., 2002. *J Neurosci* 22: 6408-6414). De acuerdo con su propiedad de activación polimodal el TRPV4 también es activado por hipotonicidad y estrés/presión celular física (Strotmann et al., 2000. *Nat Cell Biol* 2: 695-702), por un mecanismo que implica la activación de la fosfolipasa A2, generación de ácido araquidónico y ácido epoxieicosatrienoico (Vriens et al., 2004. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 396-401), además, entre otros mecanismos propuestos, la actividad de tirosina quinasa también puede regular el TRPV4 (Wegierski et al., 2009. *J Biol Chem.* 284: 2923-33).

15 La insuficiencia cardiaca produce una menor capacidad del ventrículo izquierdo para bombear sangre en la circulación periférica, como indica una menor fracción de eyección y/o dilatación ventricular. Esto aumenta la presión diastólica final del ventrículo izquierdo produciendo mayores presiones sanguíneas pulmonares. Esto pone en riesgo la barrera del tabique que separa el entorno acuoso circulatorio del espacio aéreo alveolar. La mayor presión pulmonar produce el flujo de fluido de la circulación pulmonar en el espacio alveolar dando como resultado edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

20 El TRPV4 es expresado en el pulmón (Delany et al., 2001. *Physiol. Genomics* 4: 165-174) y se ha mostrado que media la entrada de  $Ca^{2+}$  en células endoteliales aisladas y en pulmones intactos (Jian et al., 2009 *Am J Respir Cell Mol Biol* 38: 386-92). Las células endoteliales son responsables de la formación de vasos capilares que median el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y contribuyen a la barrera del tabique en el pulmón. La activación de los canales de TRPV4 produce la contracción de células endoteliales en cultivo y el colapso cardiovascular in vivo (Willette et al., 2008 *J Pharmacol Exp Ther* 325: 466-74), al menos parcialmente debido a la filtración potenciada en la barrera del tabique provocando edema pulmonar y hemorragia (Alvarez et al., 2006. *Circ Res* 99: 988-95). Realmente la filtración en la barrera séptica aumenta como respuesta a las mayores presiones vascular y/o de las vías aéreas y esta respuesta depende de la actividad de los canales de TRPV4 (Jian et al., 2008 *Am J Respir Cell Mol Biol* 38: 386-92). En conjunto, esto sugiere un beneficio clínico de la inhibición de la función del TRPV4 en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada a la congestión pulmonar.

35 Se sugiere un beneficio adicional de la inhibición de la función del TRPV4 en patologías pulmonares que presentan síntomas que incluyen edema/congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelado pulmonar y/o reactividad alterada de las vías aéreas. Recientemente se ha identificado una conexión genética entre el TRPV4 y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhu et al., 2009. *Hum Mol Genetics*, 18: 2053-62) que sugiere la eficacia potencial de la modulación de TRPV4 en el tratamiento de la EPOC con o sin enfisema simultáneo. La actividad potenciada del TRPV4 también es un propulsor clave de la lesión pulmonar inducida por respirador (Hamanaka et al., 2007. *Am J Physiol* 293: L923-32) y se sugiere que la activación de TRPV4 puede subyacer en las patologías implicadas en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar y asma (Liedtke & Simon, 2004. *Am J Physiol* 287: 269-71). También está respaldado un potencial beneficio para los bloqueadores de TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como en la rinitis alérgica y no alérgica (Bhargave et al., 2008. *Am J Rhinol* 22:7-12).

45 Se ha mostrado que el TRPV4 está implicado en la lesión pulmonar aguda (LPA). La activación química del TRPV4 altera la barrera sanguínea del tabique alveolar conduciendo al edema pulmonar (Alvarez et al, *Circ Res.* 2006 Oct 27; 99(9):988-95. El TRPV4 es una etapa necesaria en un proceso que se sabe que causa o empeora la LPS en seres humanos (Hamanaka et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 Oct; 293(4):L923-32).

50 Además, en los últimos años el TRPV4 se ha implicado en una serie de otros procesos fisiológicos/fisiopatológicos en los que es probable que los antagonistas del TRPV4 proporcionen beneficio clínico significativo. Estos incluyen diferentes aspectos del dolor (Todaka et al., 2004. *J Biol Chem* 279: 35133-35138; Grant et al., 2007. *J Physiol* 578: 715-733; Alessandri-Haber et al., 2006. *J Neurosci* 26: 3864-3874), trastornos genéticos de la neurona motora (Auer-Grumbach et al., 2009. *Nat Genet.* PMID: 20037588; Deng et al., 2009. *Nat Genet PMID:* 20037587; Landouré et al., 2009. *Nat Genet PMID:* 20037586), enfermedades cardiovasculares (Earley et al., 2005. *Circ Res* 97: 1270-9; Yang et al., 2006. *Am. J Physiol.* 290:L1267-L1276), y enfermedades relacionadas con huesos; incluyendo osteoartritis (Muramatsu et al., 2007. *J. Biol. Chem.* 282: 32158-67), mutaciones genéticas de ganancia de función (Krakow et al., 2009. *Am J Hum Genet* 84: 307-15; Rock et al., 2008 *Nat Genet* 40: 999-1003) y diferenciación de osteoclastos (Masuyama et al. 2008. *Cell Metab* 8: 257-65).

**Compendio de la invención**

En un aspecto, esta invención proporciona análogos de espirocarbamato, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En un segundo aspecto, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para usar como antagonistas del TRPV4.

En otro aspecto, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para usar para tratar y prevenir afecciones asociadas con el desequilibrio del TRPV4.

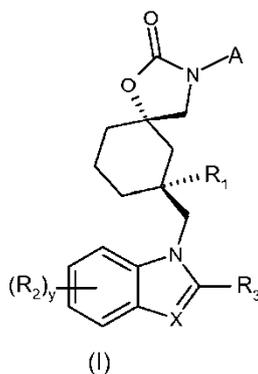
10 En otro aspecto más, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para usar en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal posquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por gran altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiperreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, y flatulencia.

20 Los antagonistas del TRPV4 se pueden administrar solos o junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, p.ej. agente seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores del receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueantes beta, antagonistas de aldosterona, ionótropos, AINE, donadores de óxido nítrico, moduladores del canal de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistaminas, antagonista de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles no selectivos del receptor  $\beta$ -adrenérgico y  $\alpha_1$ -adrenérgico, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la misma.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



30

en donde:

$R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O-CH_3$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CN$ , CN, halógeno o  $C(O)OCH_3$ ;

$R_2$  es independientemente hidrógeno, CN,  $CF_3$ , halógeno,  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  o  $C\equiv CH$ ;

$R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$ ,  $CF_3$  o  $-OH$ ;

35  $R_4$  es hidrógeno, halógeno, o alquilo  $C_{1-3}$ ;

X es  $CR_4$  o N;

A es  $(CH_2)_n$ -fenilo,  $(CH_2)_n$ -naftilo,  $(CH_2)_n$ -C(O)-fenilo,  $(CH_2)_n$ -dihidroindenilo,  $(CH_2)_n$ -tetrahidronaftalenilo,  $(CH_2)_n$ -benzodioxol,  $(CH_2)_n$ -dihidrobenzodioxinilo,  $(CH_2)_n$ -dihidroindenilo,  $(CH_2)_n$ -dimetildihidrobenzofuranilo,  $(CH_2)_n$ -oxotetrahidropirrolilfenilo o  $(CH_2)_n$ -tetrahidrofurilfenilo;

40 en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquiloC<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het, o CH<sub>2</sub>-het;

5 het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

o A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub>;

10 R<sub>a</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar además sustituido con uno o más halógenos;

R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>;

O R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

O uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> formado por R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se puede sustituir por un oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahidrofurilo o tetrahidropiraniilo;

15 R<sub>x</sub> es O-fenilo, fenilo, C(O)NH-fenilo o OCH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> o CF<sub>3</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

y es 1, 2 o 3;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente que tiene el número especificado de miembros átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 miembros átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen 1, 2 o 3 ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo, (*n*-propilo e isopropilo), y butilo (*n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo).

25 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que tiene el número especificados de miembros átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo.

30 Cuando se usa en la presente memoria, los términos "halógeno" y "halogeno-" indican flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

35 "Sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da un compuesto estable (es decir, uno que no sufre transformación espontáneamente tal como por transposición, ciclación o eliminación y que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se expone que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea adecuado) átomos miembro dentro del grupo pueden estar

40 sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente memoria para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

45 Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales o mezclas de diastereoisómeros. Todas dichas formas isómeras están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

50 Como se usa en la presente invención, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas que, basado en el buen criterio médico, son adecuados para usar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar en el sitio durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido, y por lo tanto, pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos de dichas bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxi-etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

- 10 En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico, y por lo tanto, pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Dichos ácidos incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oleico, ácido láurico, y similares.

- 20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "un compuesto de fórmula (I)" o "el compuesto de fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos según la fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. El experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos cristalinos, en donde las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero no limitado a etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina típicamente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades de agua variables. La invención incluye dichos solvatos.

- 30 El experto en la técnica apreciará que algunos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo sus diferentes solvatos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas típicamente se conocen como "polimorfos". La invención incluye todos dichos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica u otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados para hacer el compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

- 45 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en la fórmula (I) y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

- Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotón único), todos útiles en la generación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , pueden dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis y, por lo tanto, se pueden preferir en determinadas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención, en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo sin marcador isotópico por un reactivo con marcador isotópico fácilmente disponible.

**Realizaciones representativas**

En una realización:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CN, CN, halógeno, o C(O)OCH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, CF<sub>3</sub>, halógeno, SO<sub>2</sub>-alquiloC<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> o C≡CH;

5 R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, CF<sub>3</sub>, o -OH;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

X es CR<sub>4</sub> o N;

10 A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidronaftalenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-benzodioxol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihydrobenzodioxinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dimetildihydrobenzofuranilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-oxotetrahidropirrolilfenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahydrofurilfenilo;

15 en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquiloC<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het, o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

20 o A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub>;

R<sub>a</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar además sustituido con uno o más halógenos;

R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>;

O R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

25 O uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> formado por R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se puede sustituir por un oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahydropiranilo;

R<sub>x</sub> es O-fenilo, fenilo, C(O)NH-fenilo o OCH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> o CF<sub>3</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

30 y es 1, 2 o 3;

En otra realización:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

35 X es N;

A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidronaftalenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-benzodioxol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihydrobenzodioxinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dimetildihydrobenzofuranilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-oxotetrahidropirrolilfenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahydrofurilfenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

40 halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquiloC<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het, o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

5 o A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub>;

R<sub>a</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar además sustituido con uno o más halógenos;

R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>;

O R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

10 O uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> formado por R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se puede sustituir por un oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiraniilo;

R<sub>x</sub> es O-fenilo, fenilo, C(O)NH-fenilo o OCH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> o CF<sub>3</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1; y

15 y es 1 o 2.

En otra realización más:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

20 X es N;

A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidronaftalenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-benzodioxol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihydrobenzodioxinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dimetildihydrobenzofuranilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-oxotetrahydropirrolilfenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahydrofurilfenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

25 halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het, o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

30 y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

n es 0 o 1; y

y es 1 o 2.

35 En otra realización más:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

X es N;

40 A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquiloC<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het, o CH<sub>2</sub>-het;

5 het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en a puede estar además sustituido con CN o OH;

n es 0 o 1; y

10 y es 1 o 2.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares descritos en los que antecede.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

1-(((5S,7S)-3-[(3-bromofenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;

15 1-(((5S,7S)-3-[[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(4-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

20 1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

5-fluoro-1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-clorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

25 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

5-fluoro-1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

30 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometoxi)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

35 1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

40 1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-bencil-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-fenilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-fenoxipropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-((-3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(2-etoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(2,3-diclorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-((-3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo-d2;
- 1-(((5S,7S)-3-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-fenoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(pirimidin-5-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(piridin-2-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)bencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-((3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 3'-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamide;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(benciloxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(o-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-(2,6-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,5-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,6-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(2,5-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 3-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)-4-fluorobenzoato de etilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-bencilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((3-metil-1-fenilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-((-7-(cianometil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-etoxifenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(2-cloro-4-metilfenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-((-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

#### Preparación de compuestos

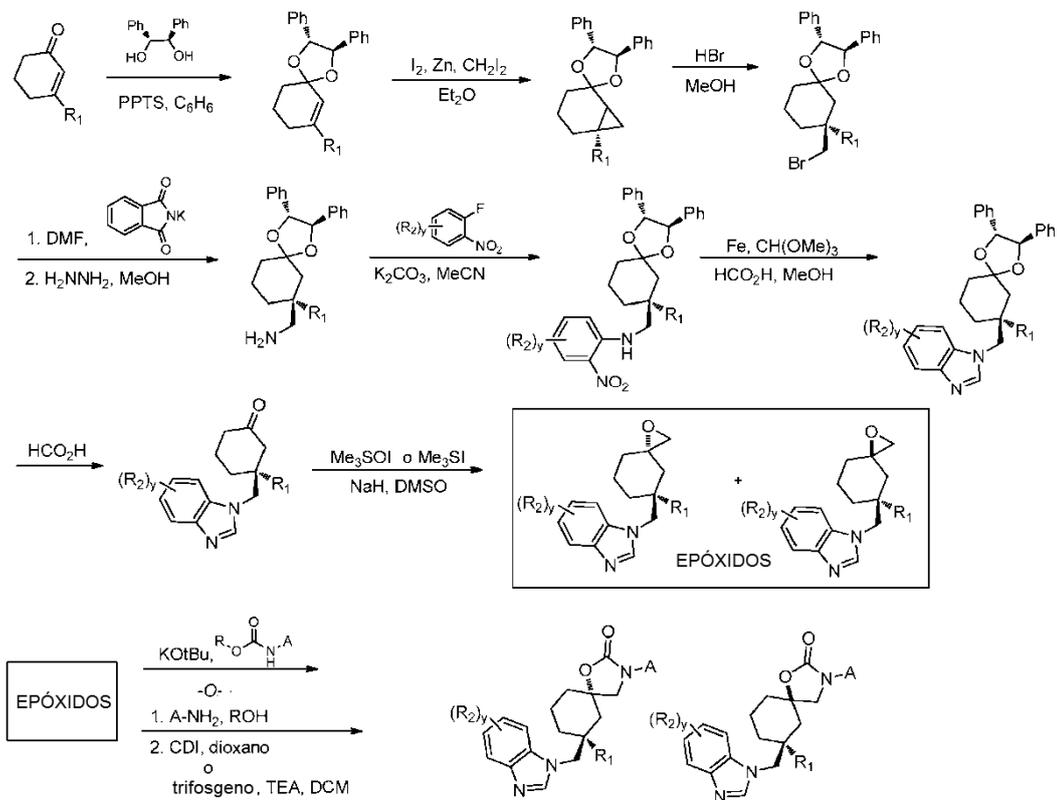
5 El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con el método sintético descrito en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacciones para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger los diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).  
 10 En algunos casos, se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En esas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

15 La síntesis de los compuestos de fórmula general (I) y sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables se puede llevar a cabo como se resume a continuación en los esquemas 1 - 5. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido antes para los compuestos de fórmula (I) salvo que se indique otra cosa. Las abreviaturas son como se definen en la sección de ejemplos. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o se hacen a partir de materiales de partida disponibles en el comercio usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

20 Como se muestra en el esquema 1, los compuestos enantioméricamente puros de fórmula I se pueden preparar en una secuencia de múltiples etapas a partir de ciclohexenona sustituida ( $R_1 = H, Me$ ). Se puede condensar el (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol con la ciclohexenona en benceno para formar un cetal ópticamente puro. La ciclopropanación de la cetal-olefina usando cinc y diclorometano proporciona un diastereoisómero del ciclopropano que se puede someter a apertura de anillo al alquil-bromuro usando ácido bromhídrico y metanol. El bromuro se puede desplazar con ftalimida potásica y desproteger con hidrazina para dar la amina primaria. Esta amina se puede alquilar por un desplazamiento  $S_{NAr}2$  con un *orto*-fluoronitrobenzeno sustituido para proporcionar la anilina intermedia. El grupo nitro se puede reducir con hierro en ácido acético y condensar con ortoformiato de trimetilo para proporcionar el bencimidazol resultante. El cetal se puede eliminar usando ácido fórmico para proporcionar la correspondiente cetona que después se puede convertir en el epóxido usando yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio y base tal como t-butóxido o hidruro sódico para proporcionar una mezcla de los *cis-trans*-epóxidos.  
 30

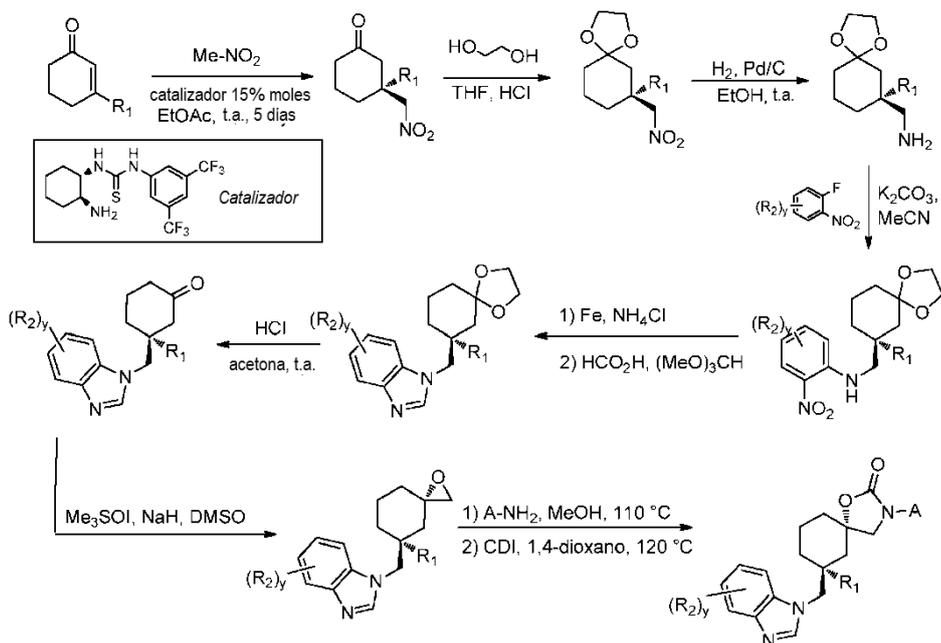
35 Se pueden usar dos métodos para convertir el epóxido en los compuestos de fórmula I. En el primer método, el epóxido se puede tratar con una amina a temperaturas elevadas en un disolvente alcohol (iPrOH, MeOH o EtOH) o DMF. El aminoalcohol bruto se puede convertir en el carbamato por tratamiento con CDI o trifosgeno/TEA. El segundo método implica el tratamiento del epóxido con terc-butóxido potásico o BuLi en presencia de un carbamato de alquilo tal como etil- o terc-butilcarbamato en NMP a 100°C en presencia del compuesto de fórmula I en una etapa.

**Esquema 1**



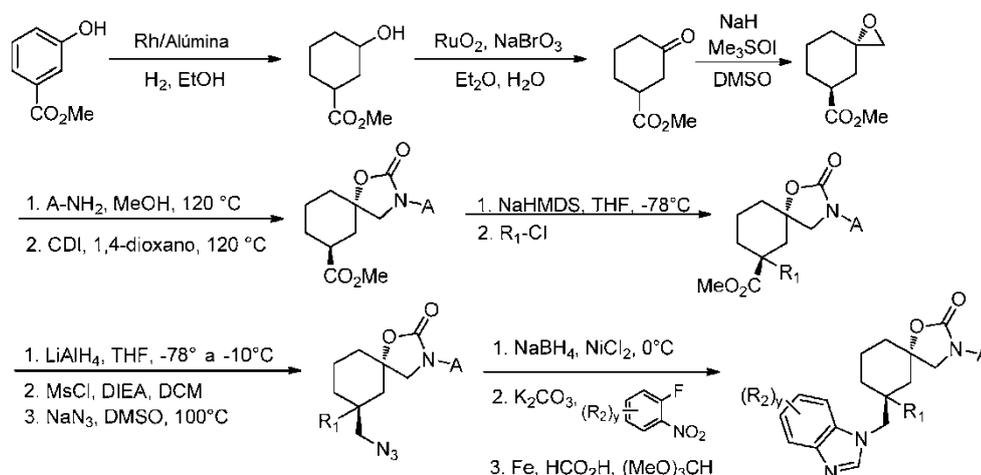
Alternativamente, los compuestos ópticamente puros de fórmula 1 se pueden preparar como se muestra en el esquema 2. La adición de Michael de nitrometano a la ciclohexenona usando un catalizador de tiourea quiral puede proporcionar una nitrometilciclohexanona ópticamente enriquecida. La cetona se puede proteger como el acetónido con etilenglicol, y el grupo nitro se puede reducir a la amina primaria usando hidrogenación catalítica con paladio sobre carbón. El resto bencimidazol requerido se puede instalar a partir de la amina primaria mediante adición  $S_NAr$  de la amina a un 2-fluoronitrobenzenceno sustituido, seguido de reducción del nitrobenzenceno a la fenilendiamina. La diamina se puede condensar con ortoformiato de trimetilo en condiciones ácidas para formar el bencimidazol sustituido. El grupo acetónido después se puede eliminar en condiciones ácidas para formar la cetona. La cetona se puede convertir en el compuesto de fórmula 1 por la estrategia de apertura del epóxido descrita en el esquema 1.

**Esquema 2**



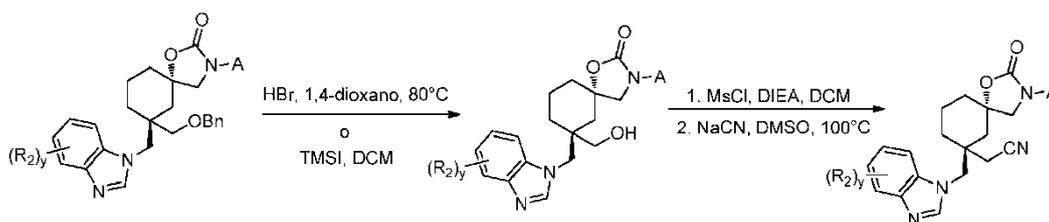
- Se puede preparar una síntesis racémica alternativa de los compuestos de fórmula I en una secuencia de múltiples etapas partiendo del 3-hidroxibenzoato de metilo como se describe en el esquema 3. El 3-hidroxibenzoato de metilo se puede hidrogenar sobre rodio y alúmina en etanol, seguido de oxidación del alcohol secundario a la cetona usando óxido de rutenio y perbromato sódico. Después la cetona se podía convertir en el epóxido y, posteriormente en el carbamato espirocíclico como se ha descrito previamente en el esquema 1. La incorporación de un sustituyente  $R_1$  se puede lograr alquilando un éster-enolato previamente formado con agente de alquilación tal como yodometano o yoduro de benciloximetilo. La instalación del resto benciloximetilo requiere una reducción inicial del éster metílico con  $\text{LiAlH}_4$ . El alcohol resultante se puede convertir en el mesilato seguido de desplazamiento con azida sódica. Después la azida se puede reducir con borohidruro sódico y cloruro de níquel (II) para proporcionar la amina primaria. Esta amina primaria se puede alquilar por un desplazamiento  $\text{S}_{\text{N}}2$  con un *orto*-fluoronitrobenzeno sustituido para proporcionar la anilina intermedia. El grupo nitro se puede reducir con hierro en ácido acético y condensar con ortoformiato de trimetilo para proporcionar el compuesto de fórmula I.

Esquema 3



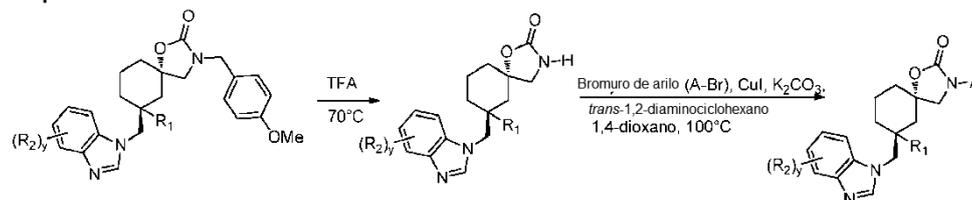
- Como se muestra en el esquema 4, un compuesto de fórmula I se puede convertir en otro compuesto de fórmula I usando transformaciones químicas conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando  $R_1$  es el grupo benciloximetilo, el tratamiento con yodotrimetilsilano o ácido bromhídrico da el alcohol primario ( $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) que se puede funcionalizar más al análogo de cianometilo ( $R_1 = \text{CH}_2\text{CN}$ ) convirtiendo el alcohol en el mesilato seguido de desplazamiento del grupo saliente mesilato con cianuro sódico.

Esquema 4



- Una estrategia alternativa para instalar el sustituyente A en el nitrógeno del carbamato se presenta en el esquema 5, en donde un grupo *para*-metoxibencilo se puede instalar en las condiciones presentadas en los esquemas 1-3. El grupo *para*-metoxibencilo se puede eliminar usando ácido trifluoroacético o CAN en acetonitrilo para formar la oxazolidinona no sustituida. Alternativamente, la oxazolidinona no sustituida se puede obtener en una etapa a partir del epóxido intermedio en el esquema 1, usando  $\text{Boc-NH}_2$  o  $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  en presencia de una base tal como  $\text{BuLi}$  o  $\text{LiOtBu}$ . La oxazolidinona no sustituida se puede funcionalizar con grupos aromáticos por una reacción de *N*-arilación catalizada por cobre con un haluro de arilo adecuadamente sustituido tal como bromuro de arilo. Alternativamente, la oxazolidinona no sustituida se puede alquilar con un haluro de alquilo adecuadamente sustituido en presencia de una base tal como  $\text{NaH}$  en un disolvente tal como DMF para proporcionar el compuesto de fórmula I.

Esquema 5



#### Actividad biológica

Como se ha expuesto antes, los compuestos según la fórmula (I) son antagonistas de TRPV4, y son útiles en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal posquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por gran altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de la neurona motora, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal y osteoartritis.

La actividad biológica de los compuestos según la fórmula I se puede determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista de TRPV4, así como tejidos y modelos in vivo.

La actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) se demuestra mediante los siguientes ensayos.

#### Ensayo regulado por ligando:

La activación/abertura del canal por TRP produce una entrada de cationes divalentes y monovalentes que incluyen calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se siguieron usando un colorante selectivo para calcio Fluo4 (MDS Analytical Technologies). Las células cargadas con colorante se expusieron inicialmente al compuesto de ensayo para verificar la falta de actividad agonista. Las células posteriormente se activaron por adición de un agonista y se registró la inhibición de la activación inducida por el agonista. Se sembraron en placa células renales embrionarias humanas 293 que expresaban establemente el receptor de depurador de macrófagos de clase II (HEK-293-MSR-II) y virus transducidos con BacMam al 1% (J.P. Condreay, S.M. Witherspoon, W.C. Clay y T.A. Kost, *Proc Natl Acad Sci* 96 (1999), pág. 127-132) que expresaban TRPV4 humano con 15000 células/pocillo en un volumen de 50  $\mu$ l en una placa de 384 pocillos revestida con poli-D-lisina. Las células se incubaron durante 24 horas a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Después se aspiró el medio usando un lavador de placa de Tecan y se sustituyó con 20  $\mu$ l de tampón de carga de colorante: HBSS, negro brillante 500  $\mu$ M (MDS Analytical Technologies), Fluo-4 2  $\mu$ M. Después, las placas cargadas con colorante se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. Se añadieron a la placa 10  $\mu$ l de compuesto de ensayo diluido en HBSS (HBSS con cloruro de calcio 1,5 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4)+ Chaps al 0,01%, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad y después se añadieron 10  $\mu$ l del agonista hasta una concentración final igual a la CE<sub>80</sub> del agonista. Se midió la liberación de calcio usando FLIPRtetra (MDS Analytical Technologies) o FLIPR384 (MDS Analytical Technologies).

Todos los ejemplos descritos en la presente memoria tienen actividad biológica en TRPV4 con intervalos de CI<sub>50</sub> de 0,001 nM - 1  $\mu$ M.

#### Ensayo de hipotonicidad (células BHK):

Células (renales de cría de hámster) condicionadas BHK/AC9\_DMED/F12 se transdujeron con virus BacMam al 2% que expresaban el gen de TRPV4 humano y se sembraron con 10K células por pocillo en un volumen de 50  $\mu$ l en placas de 384 pocillos revestidas con poli-D-lisina. Las células se incubaron durante 18-24 horas a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, se aspiró el medio usando un lavador de placa de Tecan y se sustituyó por 20  $\mu$ l de tampón de carga de colorante: tampón de HBSS (HBSS con cloruro cálcico 1,5 mM, cloruro magnésico 1,5 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4), probenecid 2,5 mM, negro brillante 500  $\mu$ M, Fluo-4 2  $\mu$ M. Las células cargadas con colorante se incubaron durante 1-1,5 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadieron 10  $\mu$ l de compuesto de ensayo diluido en HBSS/H<sub>2</sub>O (~1:2,3) + Chaps al 0,01% a la placa, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad, y después se usaron 10  $\mu$ l de tampón hipotónico (H<sub>2</sub>O + CaCl<sub>2</sub> 1,5 mM + NaCl ~68 mM; solución madre 140 mOsm/FAC 260 mOsm) para ensayar la inhibición de la activación inducida por hipotonicidad. La reacción se midió en una platina calentada (37 grados) usando el FLIPRtetra. (Intervalo de pCI<sub>50</sub> 6,3 - 10,0)

#### Ensayo de lector de placa de imágenes de fluorescencia (FLIPR)

El ensayo FLIPR detecta cambios en las concentraciones de iones Ca<sup>2+</sup> (Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>) intracelulares después de estimulación de diferentes rutas bioquímicas que pueden aumentar los niveles de Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>. Se cuantificó un aumento del Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub> con el uso de colorante que se activa y posteriormente está contenido en las células, y después fluoresce

selectivamente cuando está unido al  $\text{Ca}^{2+}$ . Una molécula que se sabe que activa selectivamente los canales TRPV4 humanos, (N-((1S)-1-[[4-((2S)-2-[[2,4-diclorofenil]sulfonil]amino)-3-hidroxiopropanoil]-1-piperazinil]carbonil]-3-metilbutil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida; GSK1016790A); (Thorneloe, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 326: 432, Aug 2008), se aplicó a las células para producir la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente del canal TRPV4 de la solución extracelular, y la prevención de la acumulación de colorante por una molécula se consideró prueba de la actividad del canal TRPV4 natural.

Los macrófagos alveolares son mediadores críticos de la lesión pulmonar aguda en múltiples modelos animales y los macrófagos alveolares de ratón presentan cambios funcionales que son producidos por un activador de TRPV4 prototípico (el éster de forbol 4 $\alpha$ PDD) y están ausentes en células donde se ha suprimido el producto génico *Trpv4* (Hamanaka, et al., 2010). A la luz de estos descubrimientos, se obtuvieron macrófagos alveolares primarios de soluciones de lavado broncoalveolar (LBA) obtenidas de voluntarios humanos sanos. El fluido del LBA se centrifugó y el sedimento celular resultante se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se volvió a suspender. Después, esta solución se centrifugó y el sedimento celular se volvió a suspender en medio de cultivo celular (DMEM con suero bovino fetal al 10% complementado con penicilina 1000 unidades//estreptomicina 1000  $\mu\text{g}/\text{l}$ ). En seres humanos y animales de laboratorio, las células del LAB consistían en gran medida en macrófagos alveolares, aunque las poblaciones celulares se pueden enriquecer más en macrófagos alveolares por adherencia a materiales plásticos tales como pocillos de placas de 96 pocillos. Se usó este principio establecido para enriquecer en macrófagos alveolares sembrando macrófagos alveolares humanos con densidades de ~40.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, seguido de lavados con medio de nueva aportación después de 30-60 minutos de incubación a 37°C en una atmósfera con 5% de  $\text{CO}_2$  y otra vez después de 18-24 h de incubación en las mismas condiciones.

Después de 18 a 24 horas, se aspiró el medio y se sustituyó por 100 ml de medio de carga que contenía EMEM con sales de Earl y L-Glutamina, BSA al 0,1% (Millipore), colorante indicador fluorescente éster de Fluo-4-acetoximetilo 4 mM (Fluo-4 AM, Invitrogen) y probenecid 2,5 mM. Después las células se incubaron durante 1 hora a 37°C. Después de separar por aspiración el medio que contenía colorante, las células se lavaron 3 veces con 100 ml de tampón de ensayo KRH (NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,03 mM,  $\text{NaHCO}_3$  25 mM,  $\text{CaCl}_2$  1,0 mM,  $\text{MgCl}_2$  1,1 mM, glucosa 11 mM, HEPES 20 mM, gelatina al 0,1%, probenecid 2,5 mM, pH 7,4). Para evaluar los efectos antagonistas de un compuesto, se añadieron a los pocillos 100 ml de tampón de ensayo KRH que contenía DMSO al 0,1%, compuesto 10 y 100 nM o el bloqueador de TRPV no selectivo precedente rojo de rutenio (10  $\mu\text{M}$ ), y la placa se calentó a 37°C durante 15 minutos antes de ponerla en el FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) donde las células cargadas de colorante se exponen a luz de excitación (488 nm) de un láser de argón de 6 vatios. Después de las mediciones de emisión de fluorescencia basal, se vigiló la respuesta celular a un intervalo de concentraciones del compuesto de abertura de TRPV4, GSK1016790A (0,3-1000 nM), en el FLIPR durante 10 minutos a una intensidad de fluorescencia de emisión de 516 nm. Después se registró una respuesta secundaria a la ionomicina (1  $\mu\text{M}$ ) para todos los pocillos durante 5 minutos. Después la emisión máxima de cada pocillo después de adición de cada estimulante se exporta a una hoja de cálculo de Excel. Los resultados de cada pocillo se convirtieron en % de ionomicina. Este dato después se transfirió al programa GraphPad Prism versión 4.03 para la representación gráfica de la respuesta a cada una de las condiciones de tratamiento. El cambio de la respuesta CE50 del receptor a GSK1016790A en presencia de un compuesto comparado con vehículo se usó para determinar la potencia del compuesto y el tipo de interacción del receptor usando análisis de Shild clásico.

#### 40 Experimentos de pinzamiento zonal de membrana

Los experimentos de pinzamiento zonal de membrana pueden medir corrientes catiónicas que se mueven a través de los canales que contienen TRPV4 en la membrana plasmática de células, incluyendo macrófagos alveolares humanos. En los registros de pinzamiento zonal de membrana de célula completa tradicionales, las células se cultivan de una forma tal que múltiples células no están en contacto unas con otras directamente para ajustar el valor de capacitancia a una membrana plasmática de célula individual. La membrana de una sola célula se pone en contacto con un electrodo de vidrio y se rompe la membrana, dando la configuración de célula completa, lo que permite que el investigador llene el citoplasma de la célula con el contenido de la solución de electrodo (intracelular) y también producir corrientes de membrana manipulando el voltaje de la membrana celular. Se establecen gradientes iónicos basados en las diferencias en los iones contenidos dentro de la solución intracelular y los contenidos dentro de la solución extracelular, que se suministra sobre las células mediante un sistema de perfusión alimentado por gravedad. Cuando sea aplicable, se pueden añadir agonistas que producen corrientes dependientes de TRPV4 y/o bloqueadores de canales que contienen TRPV4, a la solución extracelular.

Los macrófagos alveolares primarios humanos se sembraron en cubreobjetos de vidrio en medio de crecimiento durante la noche con una densidad baja con el fin de evitar el contacto directo entre células. Se llevaron a cabo registros del pinzamiento zonal de membrana en la configuración de célula completa. Las células se perfundieron con solución extracelular convencional que consistía en (en mM): NaCl 140, NaCl 5,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  2,  $\text{CsCl}_2$  5, HEPES 10, y D-Glucosa 10, se burbujearon con 95% de  $\text{O}_2$ /5% de  $\text{CO}_2$  gaseoso y se ajustaron a pH 7,4 con NaOH. La solución interna usada para llenar la célula por el electrodo de vidrio consistía en (en mM): CsCl 140,  $\text{MgCl}_2$  4, N-[2-hidroxiethyl]piperazina-N'-[2-ácido etanosulfónico] (HEPES) 10, y etilenglicol del ácido bis ( $\beta$ -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 5, ajustado a pH 7,2 con CsOH. Se aplicaron rampas de voltaje de -80 a +80 mV a lo largo de duraciones de 500 ms y se tomaron muestras a 500 Hz, y los registros se filtraron a 10 kHz. Los datos se analizaron usando el programa ClampFit y se analizaron en hojas de cálculo de Excel o en Graphpad Prism 4.

A menudo se usan soluciones hipotónicas como sustitutos de la aplicación de fuerza mecánica sobre las células, puesto que las soluciones extracelulares hipotónicas hacen que las membranas celulares se estiren. Puesto que se ha demostrado que las soluciones hipotónicas activan TRPV4 y producen corrientes dependientes de TRPV4 en células que expresan canales iónicos que contienen TRPV4 (Alessandri-Haber, et al., *Neuron*, 39: 497, Jul 2003), la solución extracelular se substituyó por una solución extracelular hipotónica que consistía en (en mM): NaCl 74, KCl 5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgCl<sub>2</sub> 1,3, CaCl<sub>2</sub> 2,4 y NaHCO<sub>3</sub> 26, ajustado a pH 7,4 con NaOH con el fin de producir corrientes dependientes de TRPV4. Una vez que la solución hipotónica había producido cambios en las corrientes (cuantificado a -80 y +80 mV), se añadió compuesto a la solución extracelular hipotónica y se cuantificó la reducción de corrientes.

#### Métodos de uso

10 Los compuestos de la invención son antagonistas de TRPV4 y son útiles en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal posquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por gran altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de la neurona motora, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiperreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, y flatulencia. Por consiguiente, se describen métodos para tratar dichas afecciones.

20 Los métodos de tratamiento comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite.

25 Como se usa en la presente memoria, "tratar" en referencia a una afección significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) ralentizar el avance de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

30 El experto en la técnica apreciará que la "prevención" no es un término absoluto. En medicina, "prevención" se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

35 Como se usa en la presente memoria, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) basado en el buen criterio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (p. ej., considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se va a tratar; la gravedad de la afección que se va a tratar; la edad, tamaño, peso y afección física del paciente que se va a tratar; la historia clínica del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, el experto en la técnica la puede determinar de forma rutinaria.

40 Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y típicamente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente sea inhalado por la boca o por las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o según una pauta posológica en donde se administran una serie de dosis a diferentes intervalos de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se logra el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas posológicas adecuadas para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la técnica.

55 Además, las pautas posológicas adecuadas que incluyen el tiempo que se administran dichas pautas, para un compuesto de la invención, dependen de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y estado físico del paciente que se está tratando, el historial clínico del paciente que se va a tratar, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado, y factores similares, dentro del conocimiento y

experiencia del experto en la técnica. Además, dichos expertos en la técnica entenderán que las pautas posológicas adecuadas pueden requerir el ajuste dada la respuesta de un paciente individual a la pauta posológica, o a lo largo del tiempo según el paciente individual necesite cambios.

5 Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosis típicas para la administración oral están en el intervalo de 1 mg a 1000 mg por persona, por dosis. Las dosis preferidas son 10 - 500 mg dos veces al día por persona.

Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como profármacos. Como se usa en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera finalmente el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar el inicio del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

#### Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de administrar a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar a granel, en donde una cantidad segura y eficaz del compuesto de la invención se puede extraer y después dar al paciente, tal como con polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma farmacéutica unitaria, en donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de modo que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, por supuesto, debe tener una pureza suficientemente alta para hacerlo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente se formularán en una forma farmacéutica adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstituir; (3) administración transdérmica tal como parches; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, se pueden elegir algunos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Se pueden elegir algunos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el llevar o transportar el compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al paciente de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para potenciar la observancia del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento,

agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes de sabor, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazamiento, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica tienen el conocimiento y experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para usar en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos para los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se dirige a una forma farmacéutica oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej. celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato magnésico, estearato de calcio y talco.

Los compuestos se pueden administrar solos o junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores del receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueantes beta, antagonistas de aldosterona, ionótopos, AINE, donadores de óxido nítrico, moduladores del canal de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistaminas, antagonista de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles no selectivos del receptor  $\beta$ -adrenérgico y  $\alpha_1$ -adrenérgico, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no se pretende que limiten el alcance de la presente invención, sino en su lugar que proporcionen orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden hacer diferentes cambios y modificaciones sin salirse del alcance de la invención.

En los ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doblete de dobletes), dt (triplete de dobletes), m (multiplete), an. (ancho).

La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice.

Los datos de LCMS se generaron en un sistema Agilent 1100 series usando una columna Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 3 x 50 mm, mantenida constante a 40°C. Se usó una elución con gradiente de MeOH/agua/TFA al 0,1 % de 10 - 100% a lo largo de 2,5 min para cada muestra con un caudal de disolvente de 1,2 ml/min.

El programa de nomenclatura usado es ACD Name Pro 6.02 o Chem Draw Ultra 12.0.

## ES 2 571 409 T3

Las siguientes abreviaturas y términos tienen el significado indicado a lo largo del documento:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di-terc-butilo
Salmuera	solución acuosa saturada de NaCl
CAN	nitrato cérico amónico
CDI	carbonildiimidazol
CCl <sub>4</sub>	tetracloruro de carbono
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrilo
CH <sub>3</sub> I o Mel	yoduro de metilo
CH <sub>3</sub> SNa	metilmercaptopuro sódico
(COCl) <sub>2</sub>	cloruro de oxalilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre(I)
d	día
DCE	dicloroetano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
Equiv	equivalentes
Et	etilo
Etl	yoduro de etilo
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
EtOH	etanol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
<i>i</i> -PrI	2-yodopropano

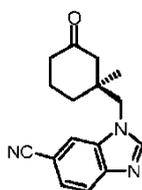
## ES 2 571 409 T3

Abreviatura	Significado
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KOH	hidróxido potásico
KOtBu	terc-butóxido potásico
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	metilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH o CH <sub>3</sub> OH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato magnésico
min	minuto
ml	mililitros
MS	espectro de masas
μw	microondas
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro sódico
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro sódico
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NH <sub>2</sub> OH·HCl	hidrocloruro de hidroxilamina
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro amónico
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido amónico
NiCl	cloruro de níquel
nm	nanómetros
NMP	N-metilpirrolidona
Pd/C	paladio sobre carbón
Ph	fenilo
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	rodio sobre óxido de aluminio
t.a.	temperatura ambiente

Abreviatura	Significado
sat.	saturado
SCX	intercambio catiónico fuerte
SPE	extracción en fase sólida
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
$t_R$	tiempo de retención

## Compuesto intermedio 1

1-[[[(1S)-1-Metil-3-oxociclohexanil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



## 5 (2R,3R)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-eno

Se suspendieron (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol (150 g, 699 mmol) y 3-metil-2-ciclohexen-1-ona (77 g, 699 mmol) en benceno (1398 ml) y se trataron con PPTS (4,39 g, 17,48 mmol). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark llena de benceno y un refrigerante. La reacción se calentó a 115°C durante 3 días y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un líquido rojo/naranja (214 g, 100% de rendimiento). El líquido se usó sin más purificación.

(1S,4'R,5'R,6R)-6-Metil-4',5'-difenilespiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]

El par cinc/cobre se preparó recientemente por lavado rápido de polvo de cinc con HCl 1 N (4x100 ml) en un matraz y se decantó el líquido sobrenadante. Después el sólido se lavó de la misma forma con agua destilada (4x120 ml), solución de CuSO<sub>4</sub> al 2% en moles (2x200 ml), agua destilada (4x120 ml), EtOH (4x120 ml) y Et<sub>2</sub>O (5x100 ml). Los lavados de Et<sub>2</sub>O se vertieron en un embudo y se secaron por filtración a vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 3 litros y se secó a vacío a 50°C durante 30 min, y después se enfrió a t.a. El matraz se equipó con un embudo de adición y un refrigerante de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la reacción. Después, se añadieron 650 ml de Et<sub>2</sub>O seguido de I<sub>2</sub> (0,886 g, 3,49 mmol), y la solución se agitó y calentó a temperatura de reflujo. Una vez que estaba a reflujo, se detuvo el calentamiento y se añadió lentamente diyodometano (150 ml, 1865 mmol) asegurándose de no dejar que la reacción refluiera sin control. Después se añadió (2R,3R)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-eno (214 g, 698 mmol en 600 ml de Et<sub>2</sub>O) a la mezcla de reacción, seguido de 0,5 eq adicionales de diyodometano. La reacción se calentó a temperatura de reflujo y la reacción se siguió por LCMS. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a t.a. y después se inactivó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 g en 800 ml de agua). La mezcla se agitó durante 30 min, después se filtró a través de Celite. Los productos inorgánicos se lavaron con Et<sub>2</sub>O (2 litros), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 litro), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 litro), salmuera (1 litro), después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. Se añadió metanol (350 ml) al residuo y la suspensión se calentó a 50°C. La solución resultante se enfrió con agitación a t.a. para cristalizar el producto. La suspensión se agitó durante la noche a t.a., después se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 h adicional. La suspensión se filtró, se lavó con una cantidad mínima de MeOH y se secó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (137 g, 61% de rendimiento).

(2R,3R,7S)-7-(Bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

El (1S,4'R,5'R,6R)-6-metil-4',5'-difenilespiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (137 g, 428 mmol) se disolvió en MeOH (1993 ml) y se trató con ácido bromhídrico en agua (145 ml, 1283 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y después se concentró para dar un residuo amarillo. Se añadió hexano (1 litro) al residuo y la solución se agitó durante 5 min. El hexano se separó por decantación dejando detrás un líquido amarillo. Se repitió este

procedimiento de adición de hexano seguido de decantación. El volumen final de líquido era 100 ml. Los lavados de hexano combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (172 g, 100% de rendimiento). El aceite se usó sin más purificación.

{{(2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil}amina

- 5 En un matraz de 1 litro se añadió (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (172 g, 428 mmol), ftalimida potásica (399 g, 2140 mmol), y NMP (900 ml). La mezcla se dejó agitar a 130°C durante 24 h, después a 120°C durante 4 días. Después, la mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. Los sólidos se lavaron con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se añadieron a un embudo de separación y se diluyeron con Et<sub>2</sub>O y agua. Se separó el éter y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto intermedio deseado en forma de un aceite naranja/amarillo espeso que se usó directamente en la siguiente reacción. Se añadió metanol (2,25 litros) al aceite seguido de hidrazina (40,3 ml, 1284 mmol). La solución se calentó a temperatura de reflujo y la reacción se siguió por LCMS. Tras completarse (2 h), la solución después se enfrió a t.a. y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH y el filtrado después se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo THF y la mezcla se agitó. Los sólidos blancos resultantes se recogieron por filtración y el filtrado se concentró. Se obtuvo una tercera cosecha disolviendo el residuo en hexano. La solución se agitó con calentamiento, y después se enfrió a t.a. y se filtró. La concentración del hexano dio el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (134,75 g, 93% de rendimiento). MS (m/z) 338,2 (M+H<sup>+</sup>).

3-(((2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

- 20 Una solución de acetonitrilo (2049 ml) en un matraz de 3 litros se calentó a 40°C. Después se añadieron lentamente carbonato potásico (198 g, 1434 mmol), 1-((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metanamina (242 g, 717 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (119 g, 717 mmol). La mezcla se dejó agitar a 40°C durante 2 h, y después se enfrió a t.a. Se continuó la agitación a t.a. durante la noche. Al día siguiente, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo (500 ml). El filtrado se concentró para dar el producto bruto (mientras se mantenía la temperatura a ~60°C durante la concentración). Al residuo oscuro espeso se añadió MeOH. La solución después se calentó a 60°C en el rotavapor y se concentró hasta un volumen mínimo. Se añadieron al residuo ~500 ml de MeOH lentamente con calentamiento para evitar la cristalización rápida, y la solución se calentó a reflujo. Una vez que estaba a reflujo, se añadieron lentamente 250 ml adicionales de MeOH. La suspensión resultante se dejó agitar a reflujo durante aproximadamente 60 min, después se paró el calentamiento y la suspensión se dejó enfriar a t.a. y se continuó agitando durante 3 días. La suspensión se enfrió a ~10°C con un baño de hielo/agua. Se continuó agitando durante ~2 h, y después la suspensión se filtró y se lavó con MeOH frío (100 ml). Los sólidos se secaron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido naranja brillante (245 g, 70,7% de rendimiento).

1-(((2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

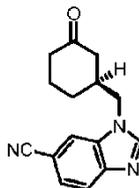
- 35 Un matraz de tres bocas de 5 litros se equipó con un agitador mecánico y un refrigerante. Se añadieron al matraz 3-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (245,5 g, 508 mmol), MeOH (891 ml) y EtOAc (891 ml). A continuación se añadieron ortoformiato de trimetilo (561 ml, 5077 mmol) y ácido fórmico (195 ml, 5077 mmol). La mezcla resultante se calentó a 64°C. A continuación, se añadieron 2-3 equivalentes de ácido fórmico, ortoformiato de trimetilo y hierro cada 15 min hasta que la reacción terminó (3,5 h). Después, la mezcla se filtró para separar el exceso de hierro y el hierro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo púrpura espeso resultante (el residuo contenía ácido fórmico) se usó sin más purificación (235 g, 100% de rendimiento).

1-(((1S)-1-Metil-3-oxociclohexanil]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de 1-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (235 g, 508 mmol) en ácido fórmico (1948 ml) se calentó a 70°C durante 18 h, después la solución se concentró a presión reducida y se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta hacerse básica. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x), y los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se concentraron a presión reducida. Se añadió al residuo EtOAc (1 litro) y después se concentró a 60°C hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. Después la suspensión se dejó enfriar. Una vez que empezaron a formarse los sólidos, la suspensión se diluyó lentamente con 500 ml de hexanos y la temperatura se elevó a aproximadamente 60°C. Se añadieron 500 ml adicionales de hexanos y la temperatura se elevó a temperatura de reflujo (aproximadamente 68°C). Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y la solución se dejó enfriar a t.a. y se agitó durante 5 días. Después, la suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con hexanos y se secaron a presión reducida para dar 105,5 g del producto (78% de rendimiento). El filtrado se concentró y se cargó en gel de sílice y se purificó en una columna de 220 g (como un tapón de sílice) usando vacío para tirar del disolvente a través de la columna, y se eluyó con 500 ml de DCM, después 1 litro de EtOAc/DCM al 50%, después 1 litro de DCM al 100%, después 1 litro de cada uno de MeOH/DCM al 2,5%, 5%, 7,5% y 10%. Se recogieron fracciones en porciones de 1 litro. Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar 20,4 g (15% de rendimiento) adicionales de producto. MS (m/z) 268,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Compuesto intermedio 2

## 1-[[[(1S)-3-Oxociclohexanil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



## (2R,3R)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

5 En un matraz de 2 litros se añadieron (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol (200 g, 924 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (101 g, 1017 mmol), benceno (1232 ml) y PPTS (11,61 g, 46,2 mmol). El matraz se equipó con un refrigerante y una trampa Dean-Stark llena de benceno. La reacción se calentó a 115°C durante 18 h (en ese momento la trampa contenía 16,8 ml de agua indicando reacción completa). La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con éter. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un líquido naranja. Este se pasó por un tapón de gel de sílice eluyendo con hexano al 100% (500 ml), después EtOAc/hexano al 5% (2 litros), después EtOAc/hexano al 10% (500 ml), y después EtOAc/hexano al 25% (500 ml). El producto eluyó en los primeros ~2,5 litros de disolvente. La separación del disolvente dio un aceite amarillo claro. A este residuo se añadieron ~275 ml de hexano y la solución se dejó reposar y empezaron a formarse rápidamente cristales. Después de aproximadamente 1 h a t.a., la solución se enfrió en el congelador durante la noche. Al día siguiente, el hexano se separó por decantación, los sólidos se lavaron con hexano frío. Los sólidos se secaron a presión reducida a 75°C, y se obtuvieron 223,75 g de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno. La solución de hexano se concentró y se purificó por gel de sílice (ISCO, columna 330 g, 100 ml/min, EtOAc/hexano al 0-10% a lo largo de 40 min). La concentración de las fracciones puras dieron el (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno en forma de un aceite que solidificó al reposar (30,47 g).

## (1S,4'R,5'R,6R)-4',5'-Difenilespiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]

El par de cinc/cobre se preparó recientemente lavando rápidamente el polvo de cinc con HCl 1 N (4 x 100 ml), después lavando con agua destilada (4 x 120 ml), solución de CuSO<sub>4</sub> al 2% en moles (2x200 ml), agua (4 x 120 ml), EtOH (4 x 120 ml) y Et<sub>2</sub>O (5 x 100 ml). Los lavados se hicieron en un matraz con decantación del líquido. Los lavados de Et<sub>2</sub>O se vertieron en un embudo y se secaron por filtración a vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 2 litros y se secó a vacío a 115°C durante 30 min, y después se enfrió a t.a. El matraz se equipó con un embudo de adición y un refrigerante de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la reacción. Después, se añadieron 400 ml de Et<sub>2</sub>O seguido de I<sub>2</sub> (0,551 g, 2,172 mmol), y la solución se agitó y calentó a temperatura de reflujo. Una vez que estaba a reflujo, se detuvo el calentamiento y se añadió lentamente diyodometano (87 ml, 1086 mmol) asegurándose de no dejar que la reacción refluiera sin control. Después se añadió (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (127 g, 434 mmol) en 350 ml de éter, seguido de 0,5 eq adicionales de diyodometano. La reacción se calentó a temperatura de reflujo y la reacción se siguió por LCMS. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a t.a. y después se inactivó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230 g en 900 ml de agua). La mezcla se agitó durante 30 min, después se filtró a través de Celite. Los productos inorgánicos se lavaron con Et<sub>2</sub>O (2 litros), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 litro), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 litro), salmuera (1 litro). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto (176,45 g). Se añadió al residuo Et<sub>2</sub>O (250 ml) y la suspensión se calentó a reflujo y después se dejó enfriar a t.a. para cristalizar el producto. La suspensión se puso en el congelador durante 3 días, después el éter se separó por decantación. El secado de los sólidos dio el (1S,4'R,5'R,6R)-4',5'-difenilespiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (112,5 g, 85% de rendimiento). El material se usó como un compuesto intermedio sin más purificación.

## (2R,3R,7S)-7-(Bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

El (4'R,5'R,6R)-4',5'-difenilespiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (112 g, 366 mmol) se disolvió en MeOH (1704 ml) y se trató con ácido bromhídrico en agua (124 ml, 1097 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en hexano, después el hexano se separó por decantación dejando detrás un aceite amarillo (residuo de HBr). El hexano se concentró a presión reducida para dar el (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano en forma de un aceite amarillo (138,88 g, 98% de rendimiento). El aceite se usó sin más purificación.

## 1-[(2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metanamina

En un matraz de 2 litros se añadieron (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (146 g, 377 mmol), ftalimida (140 g, 754 mmol), y DMF (750 ml). La mezcla se dejó agitar a 80°C durante 24 h, después se enfrió a t.a. La mezcla se añadió a un embudo de separación y se diluyó con Et<sub>2</sub>O y agua. Se separó el éter y el agua se

extrajo de nuevo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos de éter combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Las capas de Et<sub>2</sub>O se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto intermedio deseado en forma de un sólido vítreo amarillo pálido. Se añadió al residuo MeOH (1875 ml) seguido de hidrazina (35,5 ml, 1131 mmol). La solución se calentó a temperatura de reflujo y la reacción se siguió por LCMS. Después de 2 h, la solución se enfrió a t.a., se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo THF y la mezcla se agitó. El sólido resultante se separó por filtración y se concentró el THF. El residuo se disolvió en hexano, se agitó con calentamiento, después se enfrió a t.a. y se filtró. La concentración del hexano dio la 1-[(2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metanamina en forma de un aceite amarillo claro (116,28 g, 95% de rendimiento). El aceite se usó sin más purificación.

### 10 3-(((2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (55,5 g, 334 mmol), 1-[(2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]methanamina (103 g, 318 mmol) y carbonato potásico (88 g, 637 mmol) en acetonitrilo (2654 ml) se agitó a t.a. durante 5 días (se añadieron ~200 ml de DCM para ayudar con la solubilidad). La solución resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MeCN. La solución resultante se concentró para dar el producto bruto que se disolvió en MeOH (500 ml) y se dejó cristalizar con agitación. La suspensión se dejó agitar a t.a. durante la noche y los sólidos se secaron a presión reducida para dar el 3-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (131,41 g, 88% de rendimiento). El producto se usó sin más purificación.

### 1-(((2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

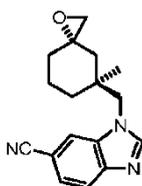
En un matraz de 3 litros equipado con un agitador superior se añadieron 3-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (131 g, 279 mmol), hierro (156 g, 2790 mmol), MeOH (1 litro), EtOAc (1 litro), ortoformiato de trimetilo (0,308 litro, 2790 mmol) y ácido fórmico (0,107 litro, 2790 mmol). La mezcla se calentó a 64°C. Cada 15 min se añadieron 2-3 eq adicionales de hierro, ácido fórmico y ortoformiato de trimetilo. Después de 3 h, la solución se enfrió a t.a. y se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el 1-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (125 g, 100% de rendimiento). MS (m/z) 450,2 (M+H<sup>+</sup>). El producto se usó sin más purificación.

### 1-(((1S)-3-Oxociclohexanil]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (125 g, 279 mmol) en ácido fórmico (1,5 litros) se calentó a 70°C durante la noche. Después, el ácido fórmico se separó por concentración y la mezcla se diluyó con DCM y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta ser básica. La mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron y destilaron azeotrópicamente con EtOAc. Después se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se agitó a t.a. lo que condujo a la formación de sólidos. La suspensión se agitó a t.a. durante 15 min y después se añadió lentamente hexano (500 ml). La suspensión se dejó agitar durante 3 días a t.a. y después se filtró y lavó con hexano. Los sólidos se secaron a presión reducida para dar ~61 g de producto. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal (Combiflash Rf, (columna de sílice 2 x 330 g), carga de sólido, 100 ml/min, EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-100% a lo largo de 20 min, después MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10% a lo largo de 10 min, manteniendo con MeOH/DCM al 10% hasta que eluyó todo el producto de la columna) para dar el producto deseado en forma de un sólido marrón (~7 g). El material se disolvió en EtOAc (15 ml) y se calentó a temperatura de reflujo. A continuación se añadió hexano hasta que empezaron a formarse sólidos. Se paró el calentamiento y la solución se dejó enfriar a t.a. Se continuó agitando durante la noche a t.a. La filtración de la suspensión dio el producto deseado en forma de un polvo marrón claro (3,5 g). MS (m/z) 254,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Compuesto intermedio 3

### 1-(((3S,5S)-5-Metil-1-oxaspiro[2.5]oct-5-il]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

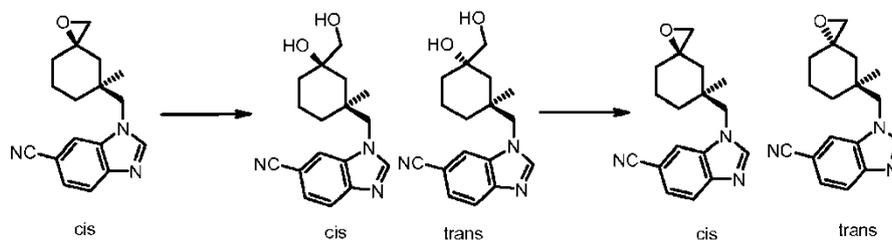


### 45 Ruta 1:

En un matraz de 2 litros se añadieron DMSO (604 ml) y 1-(((1S)-1-metil-3-oxociclohexanil]metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (121 g, 453 mmol). La solución se agitó y calentó a ~35°C para poner todos los sólidos en solución. A continuación se añadió yoduro de trimetilsulfonio (112 g, 543 mmol) seguido de terc-butóxido potásico (60,9 g, 543 mmol). La mezcla se dejó agitar y se enfrió a t.a. Después de 1 h, el análisis de LCMS indicaba que la reacción se había completado. A continuación, la solución de DMSO se añadió a un embudo de separación y se diluyó con 3

litros de agua y 1 litro de DCM. Se separó el DCM y el agua se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (2 litros), después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La mitad del residuo se purificó por prep-SFC (total de 450 inyecciones, 6 min de ejecución cada una) usando las siguientes condiciones: Columna: GreenSep Silica (ES Industries), 25 cm x 21,2 mm, Codisolvente: MeOH, % de codisolvente: 25% isocrático, Caudal = 60 g/min, Temperatura: ambiente. Después de purificar este material, la presión en la SFC era demasiado alta para continuar la purificación. La solución de MeOH oscura resultante se concentró (~70 g), se disolvió en DCM y se purificó en ISCO: columna 8x220 g, 75 ml/min, MeOH/DCM al 0-3,5% (TEA al 0,1%) a lo largo de 15 min, y después mantenimiento con MeOH al 3,5% hasta elución del producto. Algunas fracciones tempranas contenían producto cis puro. Estas se concentraron y combinaron con el producto cis de la purificación por SFC. Las fracciones finales, que eran amarillas, se concentraron y se volvieron a purificar en columnas 3 x 220 g de la misma forma descrita antes. En este caso, algunas fracciones finales eran producto trans puro, y estas fracciones se aislaron y se combinaron con el producto trans de la SFC. Todas las fracciones mezcladas se combinaron y concentraron para dar ~36 g de material. Después este se purificó por SFC y no hubo problemas de presión. La concentración de las fracciones adecuadas dieron 42,7 g (33,5% de rendimiento) del epóxido trans (1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo) y 72,7 g (57% de rendimiento) del epóxido cis (1-[[[(3R,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo). MS (m/z) 282,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ruta 2: El epóxido cis se puede convertir en el epóxido trans usando el procedimiento de dos etapas descrito a continuación.



1-[[[(1S,3S)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanoil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 3 litros se añadió 1-[[[(3R,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (94,7 g, 337 mmol). El material se destiló azeotrópicamente dos veces con EtOAc para separar cualquier cantidad en trazas de MeOH de la SFC. A continuación, se añadieron al residuo DMF (731 ml) y agua (731 ml). La solución se enfrió a ~18°C (con un baño de hielo-agua). A continuación, se añadió una solución de TFA (51,9 ml, 673 mmol) en agua (731 ml) (previamente enfriada a ~10°C). La solución entera después se enfrió con un baño de hielo-agua a ~10°C. La temperatura se mantuvo alrededor de 10°C durante aproximadamente 2,5 h, después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante la noche. Al día siguiente, se añadió DCM (500 ml) y la solución se hizo básica añadiendo lentamente NaOH 6 N. La mezcla se añadió a un embudo de separación, se separó el DCM y la capa acuosa se diluyó con NaOH 6 N (300 ml), y después se extrajo con DCM (8 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para separar tanta DMF como fuera posible. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se agitó a t.a. para cristalizar el diol trans. Después de agitar durante la noche, la solución se enfrió a ~10°C, y los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con DCM y se secaron a presión reducida. Esto dio 49,15 g de 1-[[[(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanoil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (diol trans) en forma de un sólido blanco. El filtrado (~60 g de material, una mezcla de cis-diol, trans-diol, y productos secundarios de eliminación) se concentraron en gel de sílice y se dividieron en 3 partes iguales y se purificaron en ISCO RF (columna 3 x 330 g): MeOH/DCM al 0-5% a lo largo de 15 min, mantenimiento al 5% durante 10 min, después al 5-25% a lo largo de 10 min, después mantenimiento al 25%. El producto trans-diol se combinó con los sólidos de la cristalización y se usaron sin más purificación. MS (m/z) 300,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

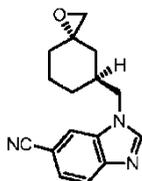
1-[[[(3S,5S)-5-Metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 1 litro se añadieron 1-[[[(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanoil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (21,2 g, 70,8 mmol) y DCM (698 ml) y la temperatura se bajó a 5°C. A continuación se añadieron DMAP (6,49 g, 53,1 mmol), tosil-Cl (20,25 g, 106 mmol) y trietilamina (20,23 ml, 145 mmol). La solución se dejó agitar y se calentó a t.a. Se continuó agitando durante 18 h y después la solución se añadió a un embudo de separación y se diluyó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 litro). Se separó el DCM y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y después solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Después el DCM se pasó por un separador de fases para separar el agua que quedaba, se concentró y se llevó directamente a la siguiente etapa. Se añadió al residuo amarillo metanol (698 ml) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,77 g, 78 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de completarse, la solución se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH. Después la mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 litro). La solución se añadió a un embudo de separación de 3 litros, y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados de DCM se lavaron con salmuera y después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El sólido bruto se destiló azeotrópicamente con EtOAc dos veces para dar un residuo amarillo. El

residuo se secó a presión reducida para dar el 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (19,9 g, 95% de rendimiento). MS (m/z) 282,2 (M+H<sup>+</sup>).

Compuesto intermedio 4

1-[[[(3S,5S)-1-Oxaspiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



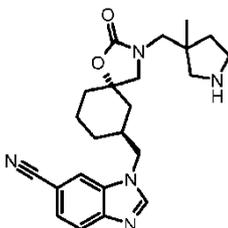
5

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (63,1 g, 287 mmol) en DMSO (500 ml) se añadió hidruro sódico (11,46 g, 287 mmol) en porciones en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. A la mezcla se añadió una solución de 1-[[[(1S)-3-oxociclohexanoil]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (60,5 g, 239 mmol) en DMSO (500 ml) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La solución marrón claro resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El análisis por LCMS indicaba que la mezcla era trans/cis 9:1. A continuación, la solución de DMSO se vertió en 2 litros de agua y después se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados de DCM se lavaron con agua (2 litros) y salmuera (2 litros) y las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 68 g de un sólido marrón. Al residuo se añadieron 500 ml de EtOAc. La mezcla se calentó a reflujo con agitación. Una vez que los sólidos estaban en solución, se dejó evaporar el EtOAc hasta que la cantidad de EtOAc era 320 ml, después se paró el calentamiento y la solución se dejó enfriar a t.a. con agitación. La agitación se continuó durante la noche a t.a., después se enfrió a 5°C y se dejó agitar durante 3 h. La suspensión después se filtró, se lavó con una cantidad mínima de EtOAc frío seguido de hexano. El sólido marrón resultante se secó a presión reducida para dar el 1-[[[(3S,5S)-1-oxaspiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (46 g de una mezcla trans:cis 95:5). El filtrado se concentró para dar el 1-[[[(3S,5S)-1-oxaspiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (22 g, mezcla trans:cis 61:39) y se repitió el procedimiento. MS (m/z) 268 (M+H<sup>+</sup>).

20

Compuesto intermedio 5

1-[[[(5S,7S)-3-[[[(3-Metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



25

3-[[[[[(1S,3S)-3-[[[(6-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanoil]metil]amino]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 3-(aminometil)-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,677 g, 3,16 mmol) y 1-[[[(3S,5S)-1-oxaspiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (0,844 g, 3,16 mmol) en isopropanol (5 ml) se calentó a 102°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por ISCO (columna de gel de sílice 40 g, disolvente A: DCM; B: MeOH; 0-10% de B: 15 min; 10% de B: 10 min) para dar el 3-[[[[[(1S,3S)-3-[[[(6-ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanoil]metil]amino]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (950 mg, 62,4% de rendimiento).

30

3-[[[(5S,7S)-7-[[[(6-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-3-il]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

El 3-[[[[[(1S,3S)-3-[[[(6-ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanoil]metil]amino]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo se trató con CDI (1,537 g, 9,48 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) a 103°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por ISCO (columna de gel de sílice 40 g, disolvente A: DCM; B: MeOH; 0-5% de B: 10 min; 5% de B: 10 min) para dar el 3-[[[(5S,7S)-7-[[[(6-ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-3-il]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una espuma blanca (752 mg, 46,9% de rendimiento). MS (m/z) 508,3 (M+H<sup>+</sup>).

40

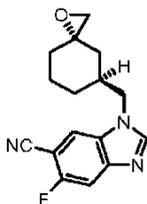
1-[[[(5S,7S)-3-[[[(3-Metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

El 3-[[[(5S,7S)-7-[[[(6-ciano-1H-bencimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-3-il]metil]-3-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (747 mg, 1,472 mmol) se trató con ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (4 ml,

16,00 mmol) durante la noche. La reacción se concentró al 1-((5S,7S)-3-[(3-metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma quebradiza. MS (m/z) 408,2 (M+H<sup>+</sup>). El producto se usó sin más purificación.

Compuesto intermedio 6

5 1-((3S,5S)-1-Oxaspiro[2.5]octan-5-ilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



1-Bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzene

10 A una solución agitada de 2-bromo-1,4-difluoro-benceno (98,6 g, 510,88 mmol) en 1,2 litros de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se añadió KNO<sub>3</sub> en porciones a 0°C. Después de esta adición, la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla se vertió en hielo-agua fría y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (95 g, 78,1% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,87 (dd, 1 H), 7,52-7,57 (dd, 1 H).

2,5-Difluoro-4-nitrobenzonitrilo

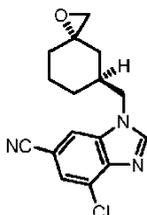
15 Una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (95 g, 399 mmol) y CuCN (71,8 g, 798 mmol) en NMP (700 ml) se usó en una base de aceite precalentada a 160°C y se agitó a 160°C en atmósfera de N<sub>2</sub> a lo largo de 450 min. La mezcla se enfrió a t.a., se cargó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (300 g) y MTBE (1 litro), y se agitó durante 15 min adicionales. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se cargó con 800 ml de agua, después la capa acuosa separada se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material se recrystalizó en EtOH/agua (2/1) para dar el 2,5-difluoro-4-nitro-benzonitrilo (50 g, 68% de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-7,95 (dd, 1 H), 7,67-7,64 (dd, 1 H).

1-((3S,5S)-1-Oxaspiro[2.5]octan-5-ilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

25 El 1-((3S,5S)-1-oxaspiro[2.5]octan-5-ilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo se puede preparar por procedimientos análogos a los descritos para el compuesto intermedio 4. MS (m/z) 286 (M+H<sup>+</sup>).

Compuesto intermedio 7

4-Cloro-1-((3S,5S)-1-oxaspiro[2.5]oct-5-ilmetil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



4-Amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo

30 Una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (25,13 g, 185 mmol) y NCS (24,65 g, 185 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se agitó a 86°C (reflujo) durante 5 h. El análisis de LCMS mostró que quedaba ~17% de material de partida. Se añadió NCS adicional (0,2 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró parcialmente y el residuo se repartió entre NaOH al 5% (100 ml) y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un sólido rosa. El espectro de RMN mostró que todavía quedaba algo del producto secundario de succinimato. El producto bruto se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de un sólido beige. El producto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (m/z) 171,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-Cloro-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo

40 Se calentó perborato sódico tetrahidrato (131 g, 851 mmol) en ácido acético (200 ml) a 60°C. Se añadió gota a gota una solución de 4-amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (29,02 g, 170 mmol) en ácido acético (500 ml) y la reacción se

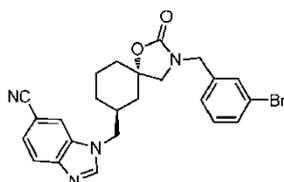
agitó a 60°C durante 16 h. El análisis de LCMS indicaba que la reacción mostraba ~50% de conversión. Se añadió perborato sódico tetrahidrato adicional (14,4 g) y la reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Después se añadió perborato sódico tetrahidrato adicional (70 g) y la reacción se agitó a 80°C durante 5 h, seguido de t.a. durante 2 días. Después, la reacción se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x), salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Cuando se había evaporado la mayor parte del ácido acético, se añadió agua al residuo. El precipitado naranja se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó al aire para dar el producto bruto en forma de un sólido naranja. El análisis de RMN mostró el producto contaminado con ~10% de material de partida. Este producto se usó sin ninguna purificación adicional.

#### 10 4-Cloro-1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

El 4-cloro-1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el compuesto intermedio 4. MS (m/z) 302,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 1

#### 1-((5S,7S)-3-[(3-Bromofenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



#### 15 1-[(1S,3S)-3-([(3-Bromofenil)metil]amino)metil]-3-hidroxiciclohexil)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

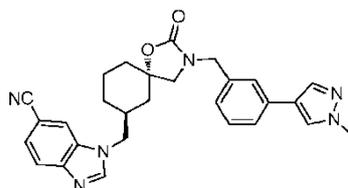
Una mezcla de 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (5,0 g, 18,70 mmol) y 3-bromobencilamina (3,48 g, 18,70 mmol) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el disolvente se separó para dar el producto. El producto se volvió a disolver en DCM, se añadió hexano y después se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por ISCO (330 g de sílice, 100 ml/min, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0%-10%). Se recogieron fracciones y se concentraron para dar el compuesto del título (6,1 g, 71,9% de rendimiento).

#### 20 1-((5S,7S)-3-[(3-bromofenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 1-[(1S,3S)-3-([(3-bromofenil)metil]amino)metil]-3-hidroxiciclohexil)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (6,1 g, 13,45 mmol) y CDI (6,54 g, 40,4 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2x) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6,4 g, 99% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,56 (dd, J = 1,38, 8,41 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,39 (s, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 4,37 (q, J = 15,06 Hz, 2H), 3,99 - 4,13 (m, 2H), 3,05 - 3,17 (m, 2H), 2,37 - 2,52 (m, 1 H), 1,94 (dd, J = 15,69, 18,95 Hz, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,28 - 1,41 (m, 1H), 0,93 - 1,09 (m, 1H). MS (m/z) 479,1/481,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 2

#### 35 1-((5S,7S)-3-[(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo

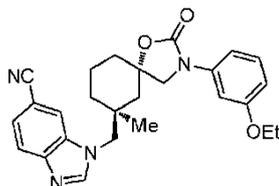


El 1-((5S,7S)-3-[(3-bromofenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,209 mmol) se pesó en un matraz y se trató con carbonato sódico (66,3 mg, 0,626 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (65,1 mg, 0,313 mmol), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15,26 mg, 0,021 mmol). La mezcla se disolvió/suspendió en 1,4-dioxano (1,0 ml) y se calentó a 110°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a t.a. y se concentró. El producto de reacción bruto se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 20-60% de disolvente A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (0,63 g, 51% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,83-7,85 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,65 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 4,25 - 4,37 (m, 2H), 4,16 - 4,26 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 - 3,17 (m, 2H), 2,18 (s an., 1 H), 1,78 (m, 2H), 1,24 - 1,67 (m, 5H), 1,01 (m, 1 H). MS (m/z) 481,3 (M+H<sup>+</sup>).

## 5 Ejemplo 3

1-(((5S,7S)-3-(3-Etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



10 Un vial de uW de 5 ml se cargó con 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2.5]oct-5-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,355 mmol), 3-(etiloxi)anilina (0,488 ml, 3,55 mmol) y metanol (4 ml). El tubo se cerró y se calentó a 120°C durante la noche. El análisis de LCMS de la mezcla de reacción indicaba conversión completa al aminoalcohol intermedio. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice ISCO (40 g) (eluyendo primero con DCM seguido de MeOH/DCM al 5%).

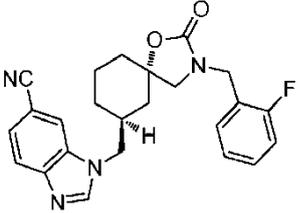
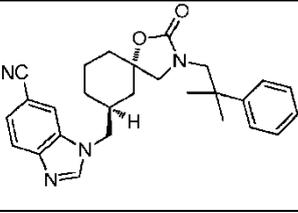
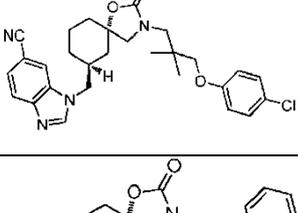
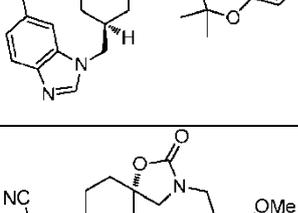
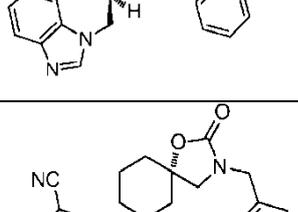
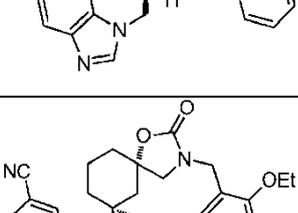
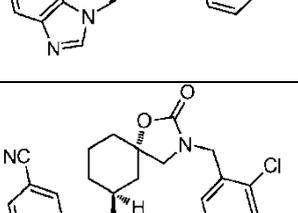
15 El aminoalcohol intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (4,00 ml). Se añadió CDI (57,6 mg, 0,355 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante la noche en un tubo sellado. El análisis de LCMS de la mezcla de reacción indicaba la conversión limpia al producto. Se separó el disolvente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa Waters (MeCN, TFA al 0,1% de 30% a 70%, 16 min, 50 ml/min, columna Sunfire) para dar la sal de TFA del 1-(((5S,7S)-3-[3-(etiloxi)fenil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (98 mg, 46,9% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,22 (s an., 3H), 8,88 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,17 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,12-2,15 (m, 1 H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1 H), 1,61-1,64 (m, 1 H), 1,53-1,57 (m, 1 H), 1,39 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H). MS (m/z) 445 (M+H<sup>+</sup>).

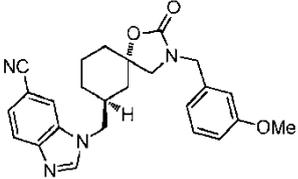
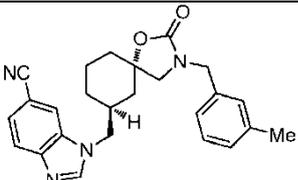
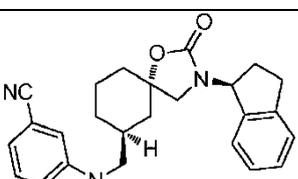
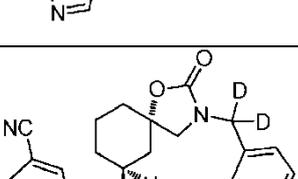
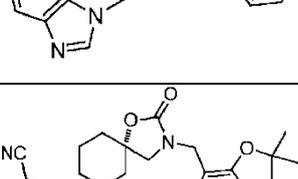
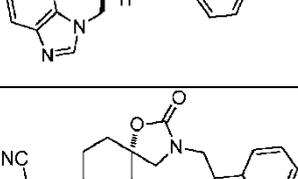
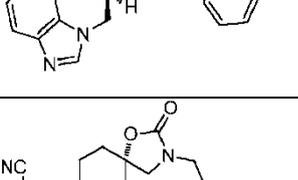
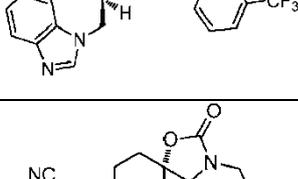
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1 usando materiales de partida sustituidos de forma adecuada. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
4	1-(((5S,7S)-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,2 (M+H <sup>+</sup> )
5	1-(((5S,7S)-3-(4-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		445,0 (M+H <sup>+</sup> )
6	1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
7	5-fluoro-1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		435,2 (M+H <sup>+</sup> )
8	1-(((5S,7S)-3-(3-clorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		435,2 (M+H <sup>+</sup> )
9	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		401,2 (M+H <sup>+</sup> )
10	5-fluoro-1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		419,2 (M+H <sup>+</sup> )
11	1-(((5S,7S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		419,2 (M+H <sup>+</sup> )
12	1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		445,0 (M+H <sup>+</sup> )
13	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		471,2 (M+H <sup>+</sup> )
14	1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometoxi)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		456,0 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
15	1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		426,2 (M+H <sup>+</sup> )
16	1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		440,0 (M+H <sup>+</sup> )
17	1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		459,0 (M+H <sup>+</sup> )
18	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		441,0 (M+H <sup>+</sup> )
19	1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		445,0 (M+H <sup>+</sup> )
20	1-(((5S,7S)-3-([1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		477,2 (M+H <sup>+</sup> )
21	1-(((5S,7S)-3-bencil-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		415,2 (M+H <sup>+</sup> )
22	1-(((5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		433,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
23	1-[[[(5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		419,1 (M+H <sup>+</sup> )
24	1-[[[(5S,7S)-3-(2-metil-2-fenilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		443,4 (M+H <sup>+</sup> )
25	1-[[[(5S,7S)-3-(3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		508,1 (M+H <sup>+</sup> )
26	1-[[[(5S,7S)-3-(2-metil-2-fenoxipropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		459,2 (M+H <sup>+</sup> )
27	1-[[[(5S,7S)-3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,3 (M+H <sup>+</sup> )
28	1-[[[(3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		419,2 (M+H <sup>+</sup> )
29	1-[[[(3-(2-etoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		445,3 (M+H <sup>+</sup> )
30	1-[[[(3-(2,3-diclorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		469,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
31	1-((3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,2 (M+H <sup>+</sup> )
32	1-((3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		415,3 (M+H <sup>+</sup> )
33	1-((3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		427,2 (M+H <sup>+</sup> )
34	1-[[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo-d2		403,2 (M+H <sup>+</sup> )
35	1-(((5S,7S)-3-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		471,2 (M+H <sup>+</sup> )
36	1-((3-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		451,2 (M+H <sup>+</sup> )
37	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		469,2 (M+H <sup>+</sup> )
38	1-((3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		435,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
39	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-fenoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		493,3 (M+H <sup>+</sup> )
40	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(pirimidin-5-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		479,2 (M+H <sup>+</sup> )
41	1-(((5S,7S)-3-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		491,3 (M+H <sup>+</sup> )
42	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(piridin-2-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		478,3 (M+H <sup>+</sup> )
43	1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		453,2 (M+H <sup>+</sup> )

Los siguientes compuestos se prepararon usando 1-(((5S,7S)-3-((3-bromofenil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo y el ácido arilborónico o éster arilborónico necesario según procedimientos análogos al descrito para la conversión del ejemplo 1 en el ejemplo 2. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

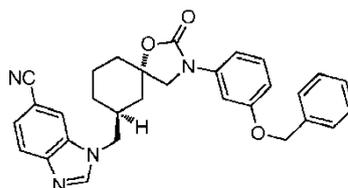
5

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
44	1-(((5S,7S)-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)bencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		496,2 (M+H <sup>+</sup> )
45	1-(((5S,7S)-3-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		502,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
46	1-(((5S,7S)-3-((3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		511,2 (M+H <sup>+</sup> )
47	1-(((5S,7S)-3-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		507,2 (M+H <sup>+</sup> )
48	1-(((5S,7S)-3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		511,2 (M+H <sup>+</sup> )
49	3'-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamide		520,3 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 50

1-(((5S,7S)-3-((3-(benciloxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-(((1S,3S)-3-(((3-(benciloxi)fenilamino)metil)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto intermedio 4 (1,00 g, 3,74 mmol) y {3-[(fenilmetil)oxi]fenil}amina (3,73 g, 18,70 mmol) en isopropanol (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo bruto se volvió a disolver en DCM y hexanos y la solución resultante se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de 80 g de gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10%; elución 60 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 72% de rendimiento). MS (m/z) 467,3 (M+H<sup>+</sup>).

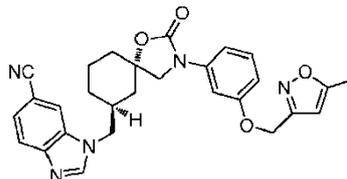
10 1-(((5S,7S)-3-((3-(benciloxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(((1S,3S)-3-hidroxi-3-(((3-[(fenilmetil)oxi]fenil)amino)metil)ciclohexil)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (1,25 g, 2,68 mmol) y CDI (2,17 g, 13,40 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con DCM y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El producto bruto se extrajo en DCM. Las fracciones de DCM combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de 80 g de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%-10%; elución 60 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (0,90 g, 68% de rendimiento). MS (m/z) 493,2 (M+H<sup>+</sup>).

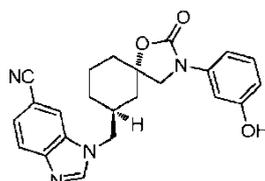
15

## Ejemplo 51

1-[[[(5S,7S)-3-(3-((5-Metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-[[[(5S,7S)-3-(3-Hidroxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



Una mezcla de 1-[[[(5S,7S)-3-(3-(benciloxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (350 mg, 0,711 mmol), paladio sobre carbón (76 mg, 0,071 mmol), y formiato amónico (44,8 mg, 0,711 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g (MeOH/DCM al 0%-10%, elución 40 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 54% de rendimiento). MS (m/z) 403,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

1-[[[(5S,7S)-3-(3-((5-Metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

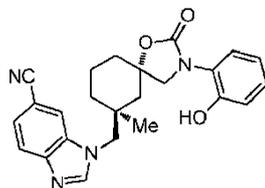
15 El 3-(bromometil)-5-metilisoxazol según el procedimiento de la bibliografía encontrado en Pei, Y.; Wickham, B.O.S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7509. Una mezcla de 1-[[[(5S,7S)-3-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (0,085 g, 0,211 mmol) y 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (0,045 g, 0,253 mmol), NaH (0,013 g, 0,317 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico. Después el producto se extrajo en EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 minutos; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 40-90% de disolvente A) para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (9,6 mg, 7,1% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 1,51, 8,28 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 2,13 Hz, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 1 H), 6,78 (dd, J = 1,88, 8,16 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 2,89, 6,90 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s an., 1 H), 1,85 - 1,97 (m, 2H), 1,66 (s an., 1 H), 1,46 - 1,60 (m, 3H), 1,40 (t, 1 H), 1,08 (m, 1 H); MS (m/z) 498,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

25

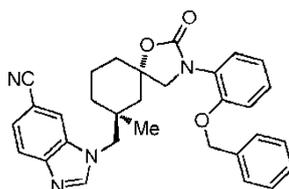
## Ejemplo 52

1-[[[(5S,7S)-3-(2-Hidroxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



30

1-[[[(5S,7S)-3-(2-(Benciloxi)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



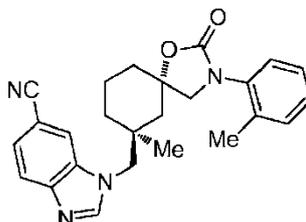
Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el compuesto intermedio 3 (0,20 g, 0,711 mmol), {2-[(fenilmetil)oxi]fenil}carbamato de etilo (0,250 g, 0,924 mmol), terc-butóxido potásico (0,088 g, 0,782 mmol) y DMF (4 ml). El tubo se cerró y se calentó en el microondas a 80° durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en un cartucho de SCX SPE de 10 g y se eluyeron a través de la columna 3 volúmenes de columna de metanol seguido de 3 volúmenes de columna de amoniaco 2 N en metanol. Los lavados de amoniaco se concentraron y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 30-70% de disolvente A) para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (140 mg, 39% de rendimiento). MS (m/z) 507,0 (M+H<sup>+</sup>).

1-[(5S,7S)-3-(2-Hidroxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución agitada de 1-[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (0,070 g, 0,138 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,094 ml, 0,691 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min. El análisis de LCMS de la reacción bruta mostró que no se había formado producto. Se añadió yodotrimetilsilano adicional (0,56 ml, 4,15 mmol). La reacción cambió de color y se convirtió en una suspensión. La reacción se diluyó inmediatamente con DCM, solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. Se recogió un sólido precipitado y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 minutos; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 20-60% de disolvente A) para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (10 mg, 13% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,93 (s, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 4,17 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,52 (s, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (d, J = 14,05 Hz, 1 H), 1,98 (m, J = 13,55 Hz, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,55 (d, J = 13,80 Hz, 1 H), 1,32 - 1,51 (m, 2H), 1,28 (s, 3H). MS (m/z) 417,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 53

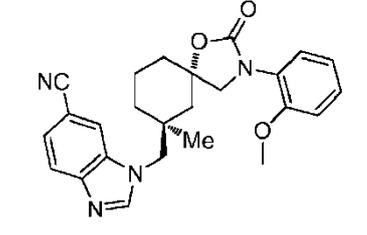
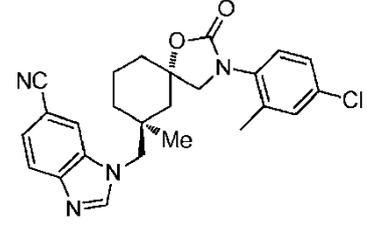
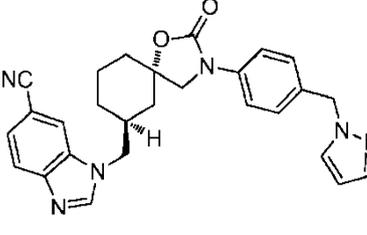
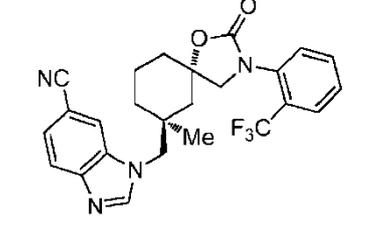
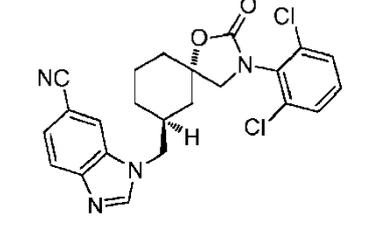
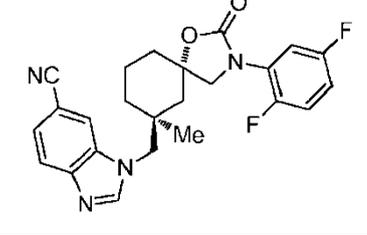
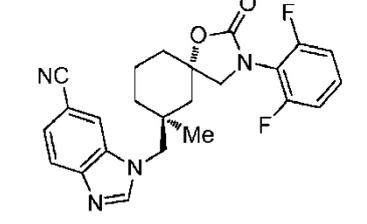
1-[(5S,7S)-7-Metil-2-oxo-3-(o-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



Un vial de 5 ml se cargó con el compuesto intermedio 3 (0,10 g, 0,355 mmol), (2-metilfenil)carbamato de etilo (0,070 g, 0,391 mmol), KOtBu (0,044 g, 0,391 mmol), NMP (4 ml) y se calentó a 100°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en un cartucho de SCX SPE de 10 g. La columna se lavó por barrido con aproximadamente 30 ml de metanol seguido de aproximadamente 30 ml de amoniaco 2 N en metanol. Los lavados de amoniaco básicos se combinaron y se concentraron para dar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 20-60% de disolvente A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (106 mg, 54% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, J = 1,00 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 1,00, 8,53 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 1 H), 1,89 - 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 13,80 Hz, 1 H), 1,35 - 1,46 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). MS (m/z) 415,0 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 53 usando materiales de partida sustituidos de forma adecuada. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
54	1-[(5S,7S)-3-(2-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		419,0 (M+H <sup>+</sup> )

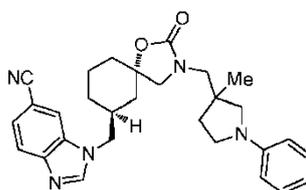
Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
55	1-(((5S,7S)-3-(2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,2 (M+H <sup>+</sup> )
56	1-(((5S,7S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		450,0 (M+H <sup>+</sup> )
57	1-(((5S,7S)-3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		467,0 (M+H <sup>+</sup> )
58	1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		469,0 (M+H <sup>+</sup> )
59	1-(((5S,7S)-3-(2,6-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		455,1, 457,1 (M+H <sup>+</sup> )
60	1-(((5S,7S)-3-(2,5-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxo-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		437,2 (M+H <sup>+</sup> )
61	1-(((5S,7S)-3-(2,6-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		437,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
62	1-(((5S,7S)-3-(2,5-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		455,1 (M+H <sup>+</sup> )
63	1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		435,0 (M+H <sup>+</sup> )
64	1-(((5S,7S)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		449,0 (M+H <sup>+</sup> )
65	1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		431,2 (M+H <sup>+</sup> )
66	1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		445,2 (M+H <sup>+</sup> )
67	1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		451,2 (M+H <sup>+</sup> )
68	3-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)-4-fluorobenzoato de etilo		491,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	MS (m/z)
69	1-(((5S,7S)-3-(4-bencilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		477,0 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 70

1-(((5S,7S)-3-((3-Metil-1-fenilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con 1-(((5S,7S)-3-((3-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,1 g, 0,208 mmol), bromobenceno (0,022 ml, 0,208 mmol), [1,1'-bifenil]-2-il-di-terc-butilfosfina (0,012 g, 0,042 mmol), carbonato de cesio (0,203 g, 0,624 mmol), DIEA (0,073 ml, 0,416 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,67 mg, 0,021 mmol). La mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se calentó a 110°C durante 24 h. La reacción se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 10-50% de disolvente A) para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (12 mg, 9,65% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1 H), 8,02 (dd, J = 2,89, 8,66 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 6,79 (t, J = 7,28 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 5,52, 7,78 Hz, 2H), 4,09 - 4,23 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,24 - 3,41 (m, 6H), 3,12 (dd, J = 2,13, 9,66 Hz, 1 H), 2,38 - 2,55 (m, 3H), 1,91 - 2,12 (m, 3H), 1,80 - 1,91 (m, 1 H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 1,38 (m, 1 H), 1,20 (s, 3H). MS (m/z) 484,3 (M+H<sup>+</sup>).

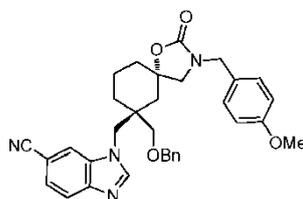
10

15

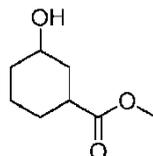
## Ejemplo 71

1-((-7-((Benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

20



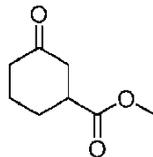
3-Hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo



25

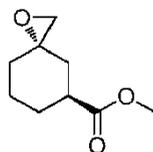
Se añadieron 3-hidroxibenzoato de metilo (70,0g, 460 mmol) y rodio sobre alúmina (7,5 g, 460 mmol) a un matraz Parr de 2 litros purgado con nitrógeno. Se añadió con cuidado etanol (300 ml) y el matraz después se agitó con presión de hidrógeno (55 psi (3,85 kg/cm<sup>2</sup>)) en un hidrogenador Parr durante 18 h. El matraz Parr se purgó con cuidado con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, y el eluyente se evaporó para proporcionar el compuesto del título bruto, que se usó sin más purificación.

## 3-Oxociclohexanocarboxilato de metilo



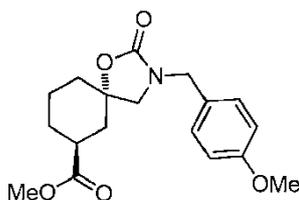
Se combinaron óxido de rutenio(IV) hidrato (1,47 g, 11,1 mmol) y bromato sódico (100 g, 664 mmol) en éter dietílico (600 ml) y agua (300 ml). La mezcla negra resultante se agitó durante 10 min y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió 3-hidroxociclohexanocarboxilato de metilo (35 g, 221 mmol) en éter (para llevar el volumen total a 100 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción enfriada con hielo. La temperatura no se dejó que subiera de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h con la temperatura de reacción a ~15°C. Se añadió con cuidado isopropanol a la mezcla de reacción a una velocidad necesaria para mantener la temperatura de la reacción a ~27°C. Se separaron las capas y las capas orgánicas se lavaron con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (34,5 g, 100% de rendimiento) que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68 (s, 3H), 2,79 (m, 1 H), 2,52 (d, *J* = 7,78 Hz, 2H), 2,23 - 2,42 (m, 2H), 1,98 - 2,15 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 10,29 Hz, 1 H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H).

## 1-Oxaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo



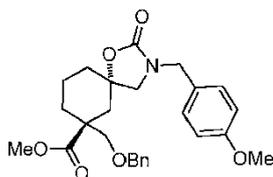
A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (53,3 g, 242 mmol) en DMSO seco (300 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió NaH (9,69 g, 242 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Esta mezcla amarillo claro se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (29,0 g, 186 mmol) mientras se mantenía una temperatura a o inferior a 27°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (31,8 g, 85% de rendimiento bruto) que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (s, 3H), 2,71 (m, 1 H), 2,65 (d, *J* = 1,76 Hz, 2H), 2,00 (dd *J* = 11,8, 13,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,40 - 1,56 (m, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 1 H).

## 3-(4-Metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



El 3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo se sintetizó a partir de para-metoxibencilamina (4,03 g, 29,4 mmol) y 1-oxaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 29,4 mmol) usando un procedimiento análogo al usado para el ejemplo 1. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 120 g (EtOAc/hexanos al 5 - 25%, gradiente de 30 min; EtOAc/hexanos al 25 - 50%, gradiente de 15 min; elución 85 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (2,04 g, 20% de rendimiento). MS (*m/z*) 333,9 (*M*<sup>+</sup>).

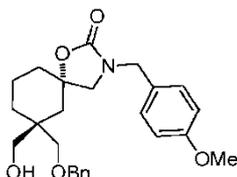
## 3-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



A una solución a -78°C de 3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (2,04 g, 6,12 mmol) en THF (17,6 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió bis(trimetilsilil)amida, 1 M en THF (18,36 ml,

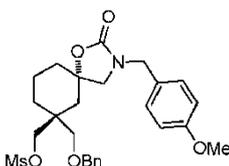
18,36 mmol) a lo largo de 10 min. La reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió éter de bencilo y clorometilo (2,87 g, 18,36 mmol) y la reacción se mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y después se calentó a t.a. La reacción se diluyó con solución acuosa saturada de salmuera (40 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g (EtOAc/hexanos al 5 - 35%, gradiente de 30 min; EtOAc/hexanos al 35%, 5 min; elución 40 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 63% de rendimiento). MS (m/z) 454,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

7-((Benciloxi)metil)-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona



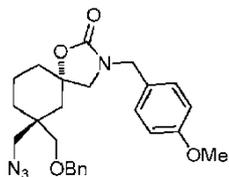
10 A una solución a  $-78^{\circ}\text{C}$  de 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (6,52 g, 14,4 mmol) en THF (28 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio, 1 N en THF (71,9 ml, 71,9 mmol) a lo largo de 10 minutos. La reacción se mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 días. La reacción se inactivó lentamente primero con agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se diluyó con HCl 2 N (200 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El análisis de LCMS indicaba una mezcla del alcohol deseado y el aldehído intermedio. El producto bruto se disolvió en THF (28 ml) y se trató con borohidruro de litio, 2 N en THF (10,79 ml, 21,57 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min y después se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 24 h. Se añadió borohidruro de litio adicional, 2 N en THF (3,60 ml, 7,19 mmol), y la reacción se agitó durante 48 h. Después de enfriar a t.a., la reacción se inactivó lentamente con HCl 2 N (100 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc/hexanos al 10 - 80%, gradiente de 30 min; EtOAc/hexanos al 80%, 5 min; elución 60 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (5,2 g, 81% de rendimiento). MS (m/z) 426,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Metanosulfonato de 7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metilo



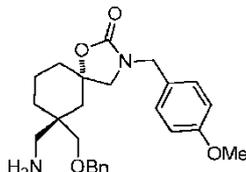
25 A una solución de 7-((benciloxi)metil)-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona (5,26 g, 12,36 mmol) en DCM (56 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIEA (4,32 ml, 24,7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,25 ml, 16,1 mmol). Después de 1 h, se añadió a la reacción HCl 2 N (100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc/hexanos al 10 - 70%, gradiente de 30 min; EtOAc/hexanos al 70%, 5 min; elución 60 ml/min; detección 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (5,71 g, 87% de rendimiento). MS (m/z) 504,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

7-(Azidometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona



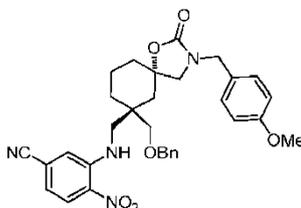
35 A una solución naranja claro de metanosulfonato de 7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metilo (5,71 g, 11,3 mmol) en DMSO (45,4 ml) se añadió azida sódica (2,21 g, 34,0 mmol). La reacción se calentó a  $120^{\circ}\text{C}$  tras una protección para explosiones. Después de 4 días, la reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc: $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 (150 ml). Esta mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml), y la capa orgánica resultante se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,78 g, 89% de rendimiento bruto) que se usó sin más purificación. MS (m/z) 451,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

7-(Aminometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona



5 A una solución naranja de 7-(azidometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona (4,78 g, 10,6 mmol) en metanol (141 ml) se añadió cloruro de níquel(II) hexahidrato (2,52 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y con agitación rápida se añadió borohidruro sódico (0,802 g, 21,2 mmol) en 4 porciones. La reacción pasó de verde a negra con evolución de gas significativa. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y se trató con NaOH 1 N (100 ml) y EtOAc (300 ml). Se formó una suspensión verde que se filtró a través de Celite. Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta el compuesto del título bruto (4,27 g, 90% de rendimiento bruto) en forma de un aceite naranja que se usó sin más purificación. MS (m/z) 425,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-((7-((Benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo



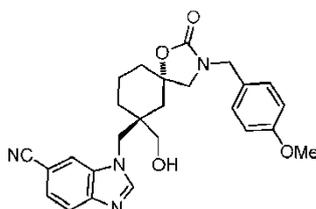
15 A una solución amarillo claro de 7-(aminometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona (4,27 g, 10,1 mmol) en MeCN (67,1 ml) se añadió carbonato potásico (2,78 g, 20,1 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (2,51 g, 15,1 mmol). La reacción se agitó a t.a. Después de agitar 15 h, la reacción se filtró a través de una fritta. Los productos inorgánicos recogidos se lavaron con DCM/EtOAc. El filtrado se concentró en Florisil y se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc/hexanos al 20 - 55%, gradiente de 30 min; EtOAc/hexanos al 55%, 5 min; elución 60 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (5,02 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite naranja rojizo. MS (m/z) 571,0 (M+H<sup>+</sup>).

1-((7-((Benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

25 A una suspensión naranja de 3-((7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (5,02 g, 8,80 mmol) en metanol (74,9 ml) se añadió hierro (4,91 g, 88,0 mmol), ortoformiato de trimetilo (9,72 ml, 88,0 mmol), y ácido fórmico (3,37 ml, 88 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 17 h y se encontró que había 90% de conversión al producto por LCMS. Se añadieron a la reacción hierro adicional (0,98 g, 17,6 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,94 ml, 17,6 mmol). Después de 2 h, la reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El material bruto se suspendió en NaOH 2 N (75 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc/hexanos al 25 - 100%, gradiente de 25 min; 100% de EtOAc, 10 min; elución 60 ml/min; detección a 254 nm) dando el compuesto del título (3,51 g, 70,3% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. MS (m/z) 551,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 72

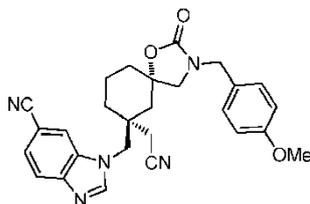
35 1-((7-(Hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



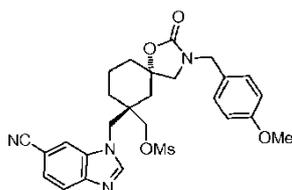
A una solución incolora de 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,47 g, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (9,49 ml) se añadió HBr, 48% (3,88 ml, 34,2 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 16 h y se encontró que había 60% de conversión al producto por LCMS. Se añadió HBr adicional, 48% (1,94 ml, 17,1 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 16 h adicionales. La reacción se enfrió a t.a. y se trató con NaOH 2 N (30 ml) hasta pH 11. El producto se extrajo en EtOAc (2 x 30 ml) y DCM (1 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en Florisil para la purificación en una columna de 25 g de gel de sílice (metanol/DCM al 1 - 3%, gradiente de 25 min; metanol/DCM al 3 - 10%, gradiente de 15 min; metanol/DCM al 10%, 5 min; elución 35 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (0,108 g, 26.0% de rendimiento) en forma de un aceite naranja claro. MS (m/z) 461,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 73

1-[(5S,7R)-7-(Cianometil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil]-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



15 Metanosulfonato de 1-((-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-



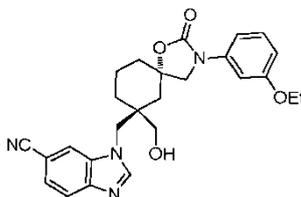
A una solución naranja claro de 1-((-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,102 g, 0,221 mmol) en DCM (2,86 ml) se añadió DIEA (0,077 ml, 0,443 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml, 0,266 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se inactivó con NaOH 2 N (5 ml). El producto se extrajo en DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en Florisil y se purificaron en una columna de gel de sílice de 4 g (metanol/DCM al 0 - 1,5%, gradiente de 20 min; metanol/DCM al 1,5- 4%, gradiente de 10 min; metanol/DCM al 4%, 5 min; elución 18 ml/min; detección a 254 nm). El material aislado no tenía suficiente pureza y se purificó de nuevo en una columna de gel de sílice de 12 g (metanol/DCM al 5 - 10% , gradiente de 10 min; metanol/DCM al 10%, 25 min; elución 30 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (88,2 mg, 70,2% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. MS (m/z) 539,0 (M+H<sup>+</sup>).

1-((-7-(Cianometil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

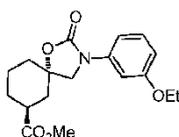
A una solución incolora de metanosulfonato de 1-((-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,030 g, 0,056 mmol) en DMSO (1,11 ml) se añadió cianuro potásico (0,018 g, 0,278 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 20 h. Se añadió a la reacción cianuro sódico (0,014 g, 0,278 mmol) y se continuó calentando a 100°C durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 2 N (5 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 15 min; caudal 25 ml/min; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%; disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 25-50% de disolvente A) para proporcionar el compuesto del título (0,043 mg, 78% de rendimiento) en forma de la sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 4,22 - 4,36 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 12,0, 16,0 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,97 (d, J = 14,81 Hz, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,45 - 1,70 (m, 4H), 1,33 (d, 2H). MS (m/z) 470,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 74

1-((-3-(3-Etoxifenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



3-(3-Etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

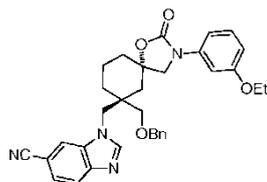


5

El 3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 1-oxaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo y 3-etoxianilina usando condiciones análogas a las de la síntesis del 3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo. MS (m/z) 334,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

1-((-7-((Benciloxi)metil)-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



15

El compuesto del título se preparó a partir de la transformación secuencial del 3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo usando etapas sintéticas análogas a la síntesis del 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (ejemplo 71). MS (m/z) 551,1 (M+H<sup>+</sup>).

1-((-3-(3-Etoxifenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

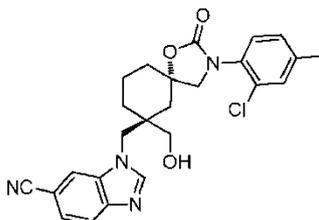
20

A una solución rosa de 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,200 g, 0,363 mmol) en DCM (7,21 ml) se añadió yodotrimetilsilano (0,049 ml, 0,363 mmol). Después de agitar 15 min, se añadió un equivalente adicional de yodotrimetilsilano (0,049 ml, 0,363 mmol). Después de 1 h se añadieron 2 equivalentes adicionales de yodotrimetilsilano (0,098 ml, 0,726 mmol). Después de agitar durante 45 min, la mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno hasta disminuir su concentración a la mitad y se añadió yodotrimetilsilano adicional (0,098 ml, 0,726 mmol). Después de agitar un total de 20 h, la reacción se inactivó con metanol (3 ml) y se dejó agitar 1 h. La mezcla de reacción se concentró en Florisil y se purificó en una columna de gel de sílice de 25 g (MeOH/DCM al 0 - 3,5%, gradiente de 35 min; MeOH/DCM al 3,5%, 5 min; elución 35 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar el compuesto del título con algunas impurezas residuales. Las fracciones que contenían producto se concentraron, se disolvieron en DCM (10 ml) y se lavaron con NaOH 2 N (5 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró en Florisil para la purificación en otra columna de 25 g de gel de sílice (MeOH/DCM al 0,5 - 1%, gradiente de 10 min; MeOH/DCM al 5%, 5 min; elución 35 ml/min; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (42 mg, 22% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 1,25, 8,28 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 2,13 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 1,63, 8,16 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 2,26, 8,28 Hz, 1 H), 5,09 (t, J = 4,39 Hz, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,99 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,56 (dd, J = 4,64, 11,17 Hz, 1 H), 3,20 (dd, J = 4,14, 11,17 Hz, 1 H), 1,92 (d, J = 13,55 Hz, 1 H), 1,43 - 1,83 (m, 6H), 1,31 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,10 - 1,26 (m, 1 H); MS (m/z) 460,7 (M<sup>+</sup>).

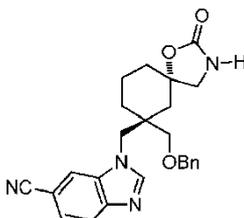
35

## Ejemplo 75

1-((-3-(2-Cloro-4-metilfenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-[(2-Oxo-7-[[fenilmetinoxilmetil]-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



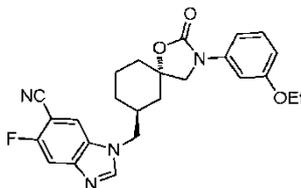
A una solución incolora de 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1,55 g, 2,81 mmol) en acetonitrilo (28,1 ml) se añadió nitrato amónico cérico (3,09 g, 5,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se calentó a 60°C durante 22 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo Buchner. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo (3 x 20 ml), y el filtrado se concentró hasta un aceite naranja. El aceite bruto se suspendió en EtOAc (75 ml) y NaOH 2 N (50 ml) produciendo la formación de precipitados que se recogieron en un embudo Buchner. Se separaron las capas filtradas y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 40 g (MeOH/DCM al 1 - 4%, gradiente de 25 min; elución 40 ml/min; detección a 254 nm). El compuesto del título se aisló de la columna en forma de una espuma naranja (0,653 g, 51% de rendimiento). MS (m/z) 431,0 (M+H<sup>+</sup>).

1-((-3-(2-Cloro-4-metilfenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

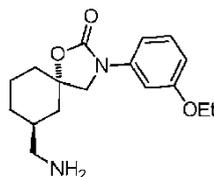
A una solución naranja claro de 1-[(2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (0,064 g, 0,149 mmol) en 1,4-dioxano (0,969 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (2,83 mg, 0,015 mmol), carbonato potásico (0,041 g, 0,297 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,57 µl, 0,030 mmol), y 1-bromo-2-cloro-4-metilbenceno (0,037 g, 0,178 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 17 h. El análisis de LCMS indicaba 85% de conversión al N-arilo intermedio. Se añadieron 1-bromo-2-cloro-4-metilbenceno (0,019 g, 0,089 mmol), yoduro de cobre(I) (2,83 mg, 0,015 mmol), y *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,57 µl, 0,030 mmol) adicionales, y la reacción se agitó a 100°C durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. se diluyó con 1,4-dioxano adicional (1 ml), y se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Acrodisc CR. La solución resultante se trató con HBr, 48% (1,01 ml, 8,92 mmol) y se calentó a 70°C durante 28 h. Se añadió HBr, 48% (0,250 ml, 2,23 mmol) adicional y la reacción se agitó 48 h adicionales. La reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con NaOH 6 N hasta pH 13. El producto se extrajo en EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en Florisil para la purificación en una columna de 12 g de gel de sílice (MeOH/DCM al 0,5 - 1,5%, gradiente de 30 min; MeOH/DCM al 1,5%, 5 min; elución 30 ml/min; detección a 254 nm). El compuesto del título se aisló de la columna en forma de un sólido naranja (15,4 mg, 21% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 4,27 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 4,14, 11,17 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 1,47 - 1,84 (m, 6H), 1,13 - 1,27 (m, 1H). MS (m/z) 465,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 76

1-((-3-(3-Etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



7-(Aminometil)-3-(3-etoxifenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona

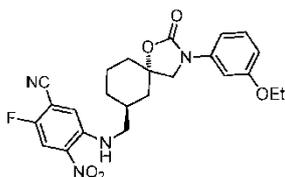


5

El 3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo se llevó por la secuencia sintética similar necesaria para la transformación del 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo en la 7-(aminometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona descrita en el ejemplo 71 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,740 g, 74% de rendimiento). MS (m/z) 305,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

5-((-3-(3-Etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo



15

A una solución de 7-(aminometil)-3-(3-etoxifenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona (0,300 g, 0,986 mmol), y 4-fluoro-2,5-dinitroanilina (0,218 g, 1,183 mmol) disuelto en DMF (10 ml) se añadió carbonato potásico (0,272 g, 1,971 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron Et<sub>2</sub>O y agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (0,600 g, 130% de rendimiento bruto). MS (m/z) 469,0 (M+H<sup>+</sup>).

20

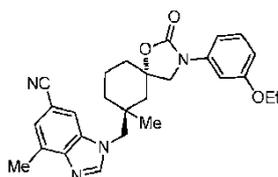
1-((-3-(3-Etoxifenil)-2-oxo-1-oxo-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución de 5-((-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,600 g, 1,281 mmol) disuelto en MeOH (10 ml) se añadió hierro (nº de malla 325) (0,715 g, 12,81 mmol), ortoformiato de trimetilo (1,42 ml, 12,81 mmol) y ácido fórmico (0,491 ml, 12,81 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH y DCM. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 40-90% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,130 g, 17% de rendimiento) en forma de la sal de TFA. MS (m/z) 449,0 (M+H<sup>+</sup>).

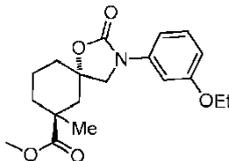
25

## Ejemplo 77

1-((-3-(3-Etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

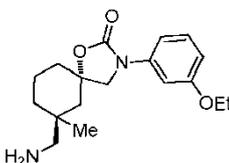


## 3-(3-Etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



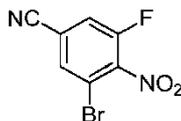
5 El 3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo se sintetizó a partir del 3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo y yodometano usando condiciones similares a las descritas en la síntesis del 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo como en el ejemplo 71. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite amarillo (1,70 g, 82% de rendimiento). MS (m/z) 348,0 (M<sup>+</sup>).

## 7-(Aminometil)-3-(3-etoxifenil)-7-metil-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona



10 La 7-(aminometil)-3-(3-etoxifenil)-7-metil-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona se sintetizó a partir de la 3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo usando condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 71. MS (m/z) 319,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-Bromo-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo



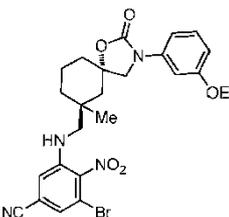
## 15 Etapa 1: 4-Amino-3-bromo-5-fluorobenzonitrilo

A una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (15,0 g, 110 mmol) en ácido acético (200 ml) se añadió una solución de bromo (5,68 ml, 110 mmol) en 15 ml de ácido acético. La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó repetidamente con hexanos y se concentró para separar azeotrópicamente el ácido acético en trazas. El producto bruto se suspendió en solución saturada de tiosulfato sódico y NaOH 2 N. La mezcla se agitó durante 10 min. El producto después se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (19,8 g, 83% de rendimiento bruto) en forma de un sólido amarillo. MS (m/z) 215,0, 217,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Etapa 2: 3-Bromo-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo

25 A una solución de 4-amino-3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (18,5 g, 86,0 mmol) en ácido acético (350 ml, 6109 mmol) se añadió peróxido de hidrógeno (220 ml, 2151 mmol) como una solución acuosa al 30%. La solución se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en 4 litros de agua helada. El sólido que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (15,9 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo-naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (t, J = 1,51 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,51, 8,03 Hz, 1H).

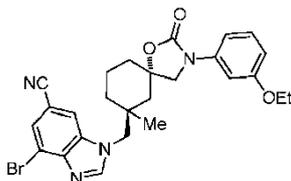
## 3-Bromo-5-(((3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo



35 A una solución de 7-(aminometil)-3-(3-etoxifenil)-7-metil-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-2-ona (0,800 g, 2,51 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,616 g, 2,51 mmol) seguido de carbonato potásico (1,04 g, 7,54 mmol). La suspensión resultante se calentó a 40°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la reacción se diluyó con MeCN adicional y se filtró a través de una frita. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido marrón resultante se repartió entre DCM y solución acuosa de carbonato sódico al 10%, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se eluyeron a través de una frita hidrófoba y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (1,20 g, 88% de rendimiento bruto). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,17 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 1,51, 7,53 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 2,38, 7,65 Hz, 1 H), 5,74 (t, J = 5,02 Hz, 1 H), 4,06 (q, J = 7,03 Hz, 3H), 3,68 (dd, J = 8,78, 23,1 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 4,27 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 14,81 Hz, 1 H), 1,87 - 2,07 (m, 2H), 1,54 - 1,77 (m, 4H), 1,47 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H).

10 4-Bromo-1-((-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



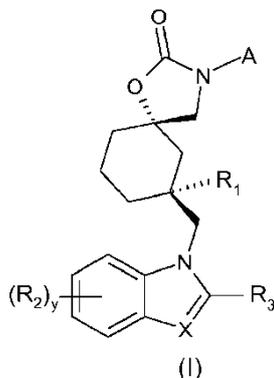
Una suspensión de 3-bromo-5-((-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (1,20 g, 2,208 mmol), hierro (nº de malla 375) (1,23 g, 22,1 mmol), ácido fórmico (0,847 ml, 22,08 mmol) y ortoformiato de trimetilo (2,44 ml, 22,1 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 60°C durante 20 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se repartió entre DCM y solución de carbonato sódico al 10% y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se eluyeron a través de una frita hidrófoba y se concentraron. El aceite bruto se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice (MeOH/DCM al 5%; elución 40 ml/min; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (520 mg, 45,0% de rendimiento). MS (m/z) 524,8, 525,9 (M+H<sup>+</sup>).

1-((-3-(3-Etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una solución de 4-bromo-1-((-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,200 g, 0,382 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (0,312 g, 0,382 mmol) en DMF (1,3 ml) se trató con dimeticinc 2 N en heptano (1,15 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió a t.a. y se cargó en una columna de SPE toluenosulfónico de 10 g. La columna se eluyó con 3 volúmenes de columna de MeOH seguido de 3 volúmenes de columna de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido marrón. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire Prep C18 (30 x 150 mm); ejecución 16 min; caudal 50 ml/min con dilución en la columna; disolvente A: MeCN/TFA al 0,1%, disolvente B: agua/TFA al 0,1%; gradiente: 30-70% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,063 g, 26% de rendimiento) como la sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 6,64 - 6,73 (m, 1 H), 4,32 (s an., 2H), 3,97 - 4,12 (m, 2H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 1,91 - 2,05 (m, 2H), 1,56 - 1,85 (m, 4H), 1,46 - 1,52 (m, 1 H), 1,42 (t, 3H), 1,30 (s, 3H). MS (m/z) 459,1 (M+H<sup>+</sup>).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- 5  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O-CH_3$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CN$ , CN, halógeno, o  $C(O)OCH_3$ ;  
 $R_2$  es independientemente hidrógeno, CN,  $CF_3$ , halógeno,  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$  o  $C\equiv CH$ ;  
 $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$ ,  $CF_3$  o  $-OH$ ;  
 $R_4$  es hidrógeno, halógeno, o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 X es  $CR_4$  o N;
- 10 A es  $(CH_2)_n$ -fenilo,  $(CH_2)_n$ -naftilo,  $(CH_2)_n$ -C(O)-fenilo,  $(CH_2)_n$ -dihidroindenilo,  $(CH_2)_n$ -tetrahidronaftalenilo,  $(CH_2)_n$ -benzodioxol,  $(CH_2)_n$ -dihydrobenzodioxinilo,  $(CH_2)_n$ -dihidroindenilo,  $(CH_2)_n$ -dimetildihydrobenzofuranilo,  $(CH_2)_n$ -oxotetrahidropirrolilfenilo o  $(CH_2)_n$ -tetrahydrofurilfenilo;
- en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:
- 15 halógeno,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH,  $OCF_3$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $C(CH_3)_2CO_2CH_3$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $C(CH_3)_2CN$ ,  $CH_2CN$ ,  $OCH_2CN$ ,  $OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2C(O)NHCH_3$ ,  $OCH_2C(O)N(CH_3)_2$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $OCHF_2$ , fenilo,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , O-fenilo, CN,  $SO_2Me$ ,  $OCH_2$ -fenilo,  $CH_2O$ -fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano- $CH_3$ , tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O- $CH_2$ -het, o  $CH_2$ -het;
- het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;
- 20 y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo  $C_{1-3}$ , CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $N$ (alquilo  $C_{1-3}$ ) $_2$  o  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ ;
- y el sustituyente alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o O-alquilo  $C_{1-3}$  en A puede estar además sustituido con CN o OH;
- o A es  $(CH_2)_n$ -( $CR_aR_b$ )-( $CH_2$ ) $_m$ - $R_x$ ;
- $R_a$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ , en donde el alquilo  $C_{1-3}$  puede estar además sustituido con uno o más halógenos;
- $R_b$  es alquilo  $C_{1-3}$ ;
- 25 O  $R_a$  y  $R_b$  junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;
- O uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  formado por  $R_a$  y  $R_b$  se puede sustituir por un oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahydropiranilo;
- $R_x$  es O-fenilo, fenilo,  $C(O)NH$ -fenilo o  $OCH_2$ -fenilo; en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, O-alquilo  $C_{1-3}$ , CN, alquilo  $C_{1-4}$  o  $CF_3$ ;
- 30 m es 0 o 1;  
 n es 0, 1 o 2;  
 y es 1, 2 o 3;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

5 X es N;

A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidronaftalenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-benzodioxol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidrobenzodioxinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dimetildihidrobenzofuranilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-oxotetrahidropirrolilfenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidrofurilfenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

10 halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

15 y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

o A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub>;

R<sub>a</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar además sustituido con uno o más halógenos;

20 R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>;

O R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

O uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> formado por R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se puede sustituir por oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahidrofurilo o tetrahidropiranilo;

25 R<sub>x</sub> es O-fenilo, fenilo, C(O)NH-fenilo o OCH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> o CF<sub>3</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1; y

y es 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

X es N;

35 A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidronaftalenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-benzodioxol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidrobenzodioxinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dihidroindenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-dimetildihidrobenzofuranilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-oxotetrahidropirrolilfenilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahidrofurilfenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

40 halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

5 n es 0 o 1; y

y es 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

10 R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno, CN, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

X es N;

A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo;

en donde el fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

15 halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CN, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, fenilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-fenilo, CN, SO<sub>2</sub>Me, OCH<sub>2</sub>-fenilo, CH<sub>2</sub>O-fenilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetano, oxetano-CH<sub>3</sub>, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, het, O-het, O-CH<sub>2</sub>-het o CH<sub>2</sub>-het;

het es piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol o triazol;

20 y además, en donde el sustituyente fenilo o het en A puede estar además sustituido con uno o dos: halógeno, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o O-alquilo C<sub>1-3</sub> en A puede estar además sustituido con CN o OH;

n es 0 o 1; y

y es 1 o 2;

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

1-(((5S,7S)-3-[(3-bromofenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;

30 1-(((5S,7S)-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(4-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

35 5-fluoro-1-(((5S,7S)-3-(3-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-clorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

5-fluoro-1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(p-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

40 1-(((5S,7S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometoxi)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-(cianometil)fenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-bencil-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-fenilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-fenoxipropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(2-etoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(2,3-diclorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-((-3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo-d2;
- 1-(((5S,7S)-3-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((3-bencil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-fenoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(pirimidin-5-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(3-(piridin-2-il)bencil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)bencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 3'-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamide;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(benciloxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-idroxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(o-tolil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,6-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(2,5-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,6-difluorofenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,5-diclorofenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-(5-metoxi-2-metilfenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 3-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)-4-fluorobenzoato de etilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(4-bencilfenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((3-metil-1-fenilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-((-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-7-(cianometil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-etoxifenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-((-3-(2-cloro-4-metilfenil)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-etoxifenil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((-3-(3-etoxifenil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto para usar en el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal posquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por gran altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de la neurona motora, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiperreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, y flatulencia, en donde el compuesto es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 25 8. Un compuesto para usar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, trastornos de neurona motora u osteoartritis, en donde el compuesto es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 30 9. Un compuesto para usar según la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto se administra por vía oral.
10. Un compuesto para usar según la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto se administra por vía intravenosa.
11. Un compuesto para usar según la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto se administra por inhalación.