

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 606**

51 Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2012 PCT/US2012/042603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12174340**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12801296 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2720697**

54 Título: **Antagonistas TRPV4**

30 Prioridad:

17.06.2011 US 201161498099 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL;
CHEUNG, MUI;
GOODMAN, KRISTA B. y
HAMMOND, MARLYS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 595 606 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 TRPV4

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a análogos de espirocarbamato, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como antagonistas TRPV4.

Antecedentes de la invención

10 TRPV4 es un miembro de la de la superfamilia de los canales de cationes TRP (potencial transitorio del receptor, por sus siglas en inglés) y se activa por el calor, lo que demuestra la actividad espontánea a temperaturas fisiológicas (Guler et al., 2002. J Neurosci 22: 6408-6414). De acuerdo con su propiedad de activación polimodal, TRPV4 también se activa por hipotonía y por estrés/presión celular física (Strotmann et al., 2000. Nat Cell Biol 2: 695-702), a través de un mecanismo que implica la activación de la fosfolipasa A2, el ácido araquidónico y la generación de ácido epoxieicosatrienoico (Vriens et al., 2004. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 396-401. Además, entre otros mecanismos propuestos, la actividad tirosina cinasa también puede regular TRPV4 (Węsierski et al., 2009. J Biol Chem. 284: 2923-33).

15 La insuficiencia cardíaca provoca la disminución de la capacidad del ventrículo izquierdo de bombear la sangre hacia la circulación periférica, como se indica por una fracción de eyección reducida y/o dilatación de ventrículo izquierdo. Esto aumenta la presión diastólica final del ventrículo izquierdo provocando un aumento de las tensiones arteriales pulmonares. Esto pone en riesgo la barrera septal, que separa el ambiente acuoso circulatorio y los espacios aéreos alveolares del pulmón. El aumento de la presión pulmonar provoca el flujo de fluido desde la circulación pulmonar hacia el espacio alveolar lo que provoca edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

20 TRPV4 se expresa en el pulmón (Delany et al., 2001. Physiol. Genomics 4: 165-174) y se ha demostrado 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 los vasos capilares que median el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y contribuyen a la barrera septal en el pulmón. La activación de los canales TRPV4 provoca la contracción de las células endoteliales en cultivo y colapso cardiovascular *in vivo* (Willette et al, 2008 J Pharmacol Exp Ther 325.: 466-74), al menos parcialmente, debido al aumento de la filtración en la barrera septal que provoca edema y hemorragia pulmonar (Alvarez et al., 2006. Circ Res 99: 988-95). De hecho, la filtración en la barrera septal aumenta en respuesta a las presión vascular y/o de las vías respiratorias y esta respuesta es dependiente de la actividad de los canales TRPV4 (Jian et al, 2008 Am J Respir Cell Mol Biol 38.: 386-92). En general esto sugiere un beneficio clínico de inhibición de la función TRPV4 en el tratamiento de la congestión pulmonar asociada a la insuficiencia cardíaca.

35 Se sugiere un beneficio adicional en la inhibición de la función TRPV4 en patologías pulmonares que se presentan con síntomas que incluyen edema /congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelación pulmonar y/o reactividad de las vías respiratorias alterada. Se ha identificado recientemente un vínculo genético entre TRPV4 y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhu et al., 2009. Hum Mol Genetics, 18: 2053-62) lo que sugiere un eficacia potencial para la modulación de TRPV4 en el tratamiento de la EPOC con o sin enfisema concomitante. El aumento de la actividad TRPV4 es también un factor clave en 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 patologías implicadas en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar y el asma (Liedtke y Simon, 2004. Am J Physiol 287: 269-71). También se admite un beneficio clínico potencial de los bloqueadores de TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como de la rinitis alérgica y no alérgica (Bhargave et al., 2008. Am J Rhinol 22:7-12).

45 se ha mostrado que TRPV4 está implicado en la lesión pulmonar aguda (LPA). La activación química de TRPV4 altera la barrera hemato-septal alveolar lo que puede provocar un edema pulmonar (Álvarez et al, Circ Res. 2006 Oct 27;99(9):988-95. TRPV4 es un paso necesario en un proceso conocido por provocar o empeorar la LPA en los seres humanos (Hamanaka et al, Am J Physiol pulmón Cell Mol Physiol. 2007 Oct; 293(4):710-32.

50 Además TRPV4 en los últimos años ha sido implicado en otros varios procesos fisiológicos/fisiopatológicos en los que los antagonistas de TRPV4 pueden proporcionar un beneficio clínico significativo. Estos incluyen varios aspectos de 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 las neuronas motoras (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), cardiovasculopatía (Earley et al., 2005. Circ Res 97: 1:1270-9; Wang et al. Am. J. Physiol. 290: L1267-L1276), y trastornos relacionados con los huesos; incluyendo la artrosis (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; Roca et al, 2008 Nat Genet 40.: 999-1003) y diferenciación de los osteoclastos (Masuyama et al. 2008. Cell Metab 8: 257-65).

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona análogos de espirocarbamato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como antagonistas TRPV4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas con el desequilibrio de TRPV4.

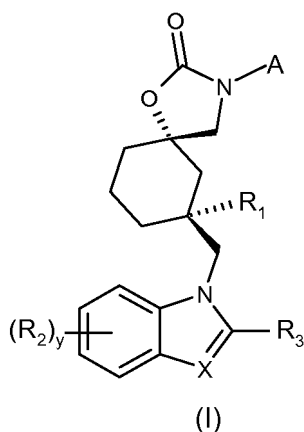
10 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal postquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, trastornos relacionados con los huesos y la insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por las alturas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, ganancia genética de trastornos funcionales, cardiopatía, insuficiencia renal, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporeactividad), incontinencia fecal, 15 síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, y flatulencia.

20 El antagonista TRPV4 puede administrarse solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, los agentes seleccionados del grupo que consiste en antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la vasopeptidasa, moduladores de los receptores de vasopresina, diuréticos, digoxina, beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona, ionotropos, AINE, donadores de óxido nítrico, moduladores del canal de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroides, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles β -adrenérgicos y alfa α_1 -adrenérgicos no selectivos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 e inhibidores de renina. 25

Otros aspectos y ventajas están descritos con más detalle a partir de la siguiente descripción detallada de los modos de realización preferentes de la misma.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



30

en los que

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂OH, CH₂-O-CH₃, CH₂OCH₂Ph, CH₂CN, CN, halo o C(O)OCH₃;

R₂ es independientemente hidrógeno, CN, CF₃, halo, alquilo SO₂C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o C≡CH;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ o -OH;

35 R₄ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;

X es CR₄ o N;

ES 2 595 606 T3

A es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

halo, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, Si(CH₃)₃, CN, C≡CH, alquilo OC₁₋₃, SMe, CF₃, OCF₃, SCF₃, C(O)OR_c, C(O)(NR_dR_e), tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidropirrolilo, u oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahidrofurilo y tetrahidropiraniolo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃;

5 o A es cicloalquilo C₅₋₆ sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₃;

o A es (CHR_f)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-R_x;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en el que el alquilo C₁₋₃ puede además estar sustituido por uno o más halos;

R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

10 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahidrofurilo o tetrahidropiraniolo;

o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede además estar sustituido con SO₂Me, alquilo C₁₋₄, o alquilo C(O)C₁₋₄;

15 R_x es hidrógeno, C(O)OR_c, C(O)-(NR_dR_e), alquilo OC₁₋₄, CF₃, CN, piperidinilo C(O),

alquilo C₁₋₄, o -OCF₃;

R_c es alquilo C₁₋₄;

R_d es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R_e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R_f es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, o 2.

y es 0, 1 o 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente saturado que tiene el número especificado de átomos miembros de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos miembros de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen uno, dos o tres ramas. Los alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo) y butilo (n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo).

30 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos de miembros de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 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 .

35 Cuando se usan en el presente documento, los términos "halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro-, cloro-, bromo-, y yodo-, respectivamente.

"Sustituido", en referencia a un grupo, indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se sustituye con un sustituyente seleccionado de entre el grupo de sustituyentes definidos. Se debe entender que el término "sustituido" incluye la provisión implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulte en un compuesto estable (es decir, uno que no sufra una transformación espontáneamente, como transposición, ciclación, o eliminación y que sea suficientemente robusto para resistir a su aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se afirma que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros en el grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

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 individuales o diastereómeros o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

- 5 Como se usa en el presente documento frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del juicio médico formal, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

- 10 Por tanto, el experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

- 15 En determinados modos de realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y, por lo tanto, capaz de formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base adecuada. Ejemplos de dichas bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos, y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

- 20 En determinados modos de realización, los compuestos de acuerdo con 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. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, 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.

- 30 Como se usa en el presente documento el término "un compuesto de fórmula (I)" o "el compuesto de fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos cristalinos, en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos como, pero sin limitarse a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, o acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos, en los que el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se conocen típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

- 40 El experto en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de que se produzcan en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen generalmente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en cómo se empaquetan, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y los patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos pueden, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, utilizados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, la presión, o el disolvente puede dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

- 50 La invención presente también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están incluidos dentro de la alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de

fármacos y/o sustratos. Son particularmente preferentes los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía de emisión de positrones y los isótopos de ^{251}I son particularmente útiles en la SPETC (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todas útiles en la obtención de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de las necesidades de dosificación y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I y siguientes isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos descritos a continuación sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

Modos de realización representativos

En un modo de realización:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, CH_2CN , CN, halo o C(O)OCH_3 ;

R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo, alquilo $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$, alquilo C_{1-3} o $\text{C}\equiv\text{CH}$;

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

R_4 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-3} ,

X es CR_4 o N;

A es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

halo, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, CN, $\text{C}\equiv\text{CH}$, alquilo OC_{1-} , SMe, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , C(O)OR_c , $\text{C(O)(NR}_d\text{R}_e)$, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, o oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiranilo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ; o A es cicloalquilo C_{5-6} sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-3} ;

o A es $(\text{CHR}_f)_n\text{-(CR}_a\text{R}_b)\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-R}_x$;

R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; en el que el alquilo C_{1-3} puede además estar sustituido por uno o más halos;

R_b es alquilo C_{1-3} ;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman 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 pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;

o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C_{3-6} formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede además estar sustituido con SO_2Me , alquilo C_{1-4} , o alquilo C(O)C_{1-4} ;

R_x es hidrógeno, dihydrofurilo, C(O)OR_c , $\text{C(O)-(NR}_d\text{R}_e)$, alquilo OC_{1-4} , CF_3 , CN, piperidino C(O) , alquilo C_{1-4} , o $-\text{OCF}_3$;

R_c es alquilo C_{1-4} ;

R_d es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R_e es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_f es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, o 2.

y es 0, 1 o 2,

En otro modo de realización:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo o alquilo C_{1-3} ;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ o -OH;

X is N;

A es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

5 halo, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, Si(CH₃)₃, CN, C≡CH, alquilo OC₁₋₃, SMe, CF₃, OCF₃, SCF₃, C(O)OR_c, C(O)(NR_dR_e), tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, u oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiranilo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C;

o A es cicloalquilo C₅₋₆ sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₃;

o A es (CHR_f)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-R_x;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en el que el alquilo C₁₋₃ puede además estar sustituido por uno o más halos;

10 R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;

15 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede además estar sustituido con SO₂Me, alquilo C₁₋₄, o alquilo C(O)C₁₋₄;

R_x es hidrógeno, dihydrofurilo, C(O)OR_c, C(O)-(NR_dR_e), alquilo OC₁₋₄, CF₃, CN, piperidinilo C(O), alquilo C₁₋₄, o -OCF₃;

R_c es alquilo C₁₋₄;

20 R_d es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R_e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R_f es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, o 2.

25 y es 0, 1 o 2,

En aún otro modo de realización:

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R₂ es independientemente hidrógeno, CN, halo o alquilo C₁₋₃;

R₃ es hidrógeno.

30 X is N;

A es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

halo, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, Si(CH₃)₃, CN, C≡CH, alquilo OC₁₋₃, SMe, CF₃, OCF₃, SCF₃, C(O)OR_c, C(O)(NR_dR_e), tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, u oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiranilo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃;

35 o A es (CHR_f)_n-(CR^aR^b)-(CH₂)_m-R_x;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en el que el alquilo C₁₋₃ puede además estar sustituido por uno o más halos;

R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

40 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;

o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirroilo que puede además estar sustituido con SO₂Me, alquilo C₁₋₄, o alquilo C(O)C₁₋₄;

5 Rx es hidrógeno, dihidrofurilo, C(O)OR_c, C(O)-(NR_dR_e), alquilo OC₁₋₄, CF₃, CN, piperidinilo C(O), alquilo C₁₋₄, o -OCF₃;

R_c es alquilo C₁₋₄;

R_d es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R_e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R_f es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

10 n es 1;

m es 0 o 1; y

y es 1 o 2.

Se deberá entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes particulares descritos anteriormente en el presente documento.

15 Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen el siguiente:

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

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

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

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

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

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

25 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1Hbenzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Metil-3-(-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanoato;

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

7-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona;

- 7-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
7-((5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
7-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
7-((5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 5 3-neopentil-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
2-etil-1-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
5-cloro-1-((3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
4-cloro-1-((-3-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-((-3-((4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
1-((-3-(2-metilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
5-fluoro-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
4-fluoro-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 4-cloro-1-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
1-((-7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
1-[[3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d2;
4-cloro-1-(((5S,7S)-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
4-bromo-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 4-metoxi-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
5-fluoro-1-((-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
5-fluoro-1-((-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-((2-etiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 4-cloro-1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1 H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
7-((6-cloro-5-fluoro-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
1-(((5S,7S)-2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 5-fluoro-1-((-3-((1-(metoximetil)ciclopropil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-((4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
(5S,7S)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

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

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

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

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

1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo₂;

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

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

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

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

1-(((5S,7S)-7-metil-3-(2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Preparación de compuestos

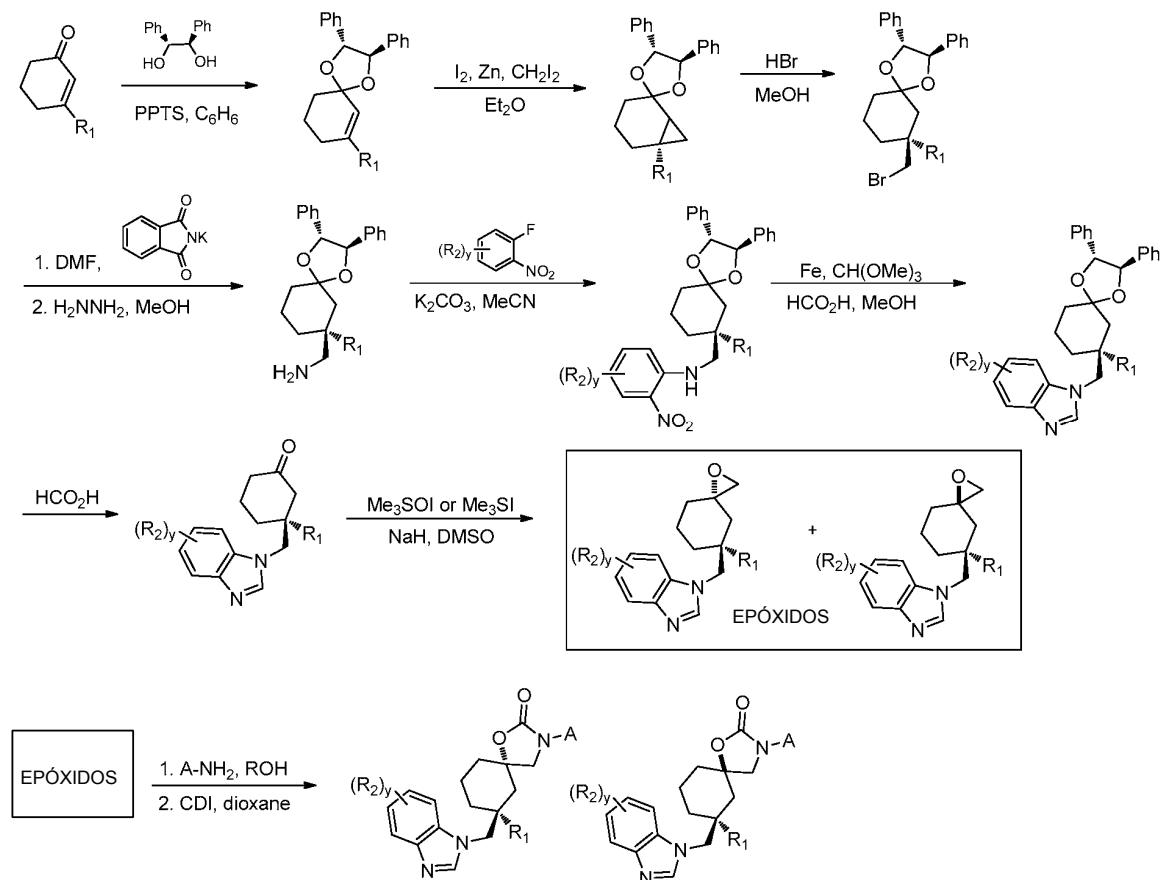
15 El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para dar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es ya sea útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y derivados y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables pueden llevarse a cabo como se describe a continuación en los esquemas 1-3. En la siguiente descripción, los grupos son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas y términos están expuestos antes de la sección de ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se hacen de materiales de partida comercialmente disponibles utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

35 Como se muestra en el esquema 1, los compuestos enantioméricamente puros de fórmula I se pueden preparar en una secuencia de varios pasos a partir de ciclohexenona sustituida ($R_1 = H, Me$). S,S -hidrobenzoína se puede condensar con la ciclohexenona en benceno para formar cetal ópticamente puro. La ciclopropanación de la olefina cetal usando zinc y diyodometano proporciona un diastereómero ciclopropano que se le puede abrir el anillo para el bromuro de alquilo usando ácido bromhídrico en metanol. El bromuro puede desplazarse con ftalimida de potasio y se desprotegerse con hidrazina para dar la amina primaria. Esta amina puede alquilarse a través de desplazamiento por $S_{NAr}2$ con un orto-fluoronitrobenzoceno sustituido para dar el intermedio de anilina. El grupo nitro puede reducirse con hierro en ácido acético y condensarse con ortoformiato de trimetilo para dar el bencimidazol resultante. El cetal se puede eliminar con ácido fórmico para dar la correspondiente cetona que luego se puede convertir en epóxido utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio y una base como tbutóxido o hidruro de sodio para dar una mezcla de epóxidos *cis/trans*.

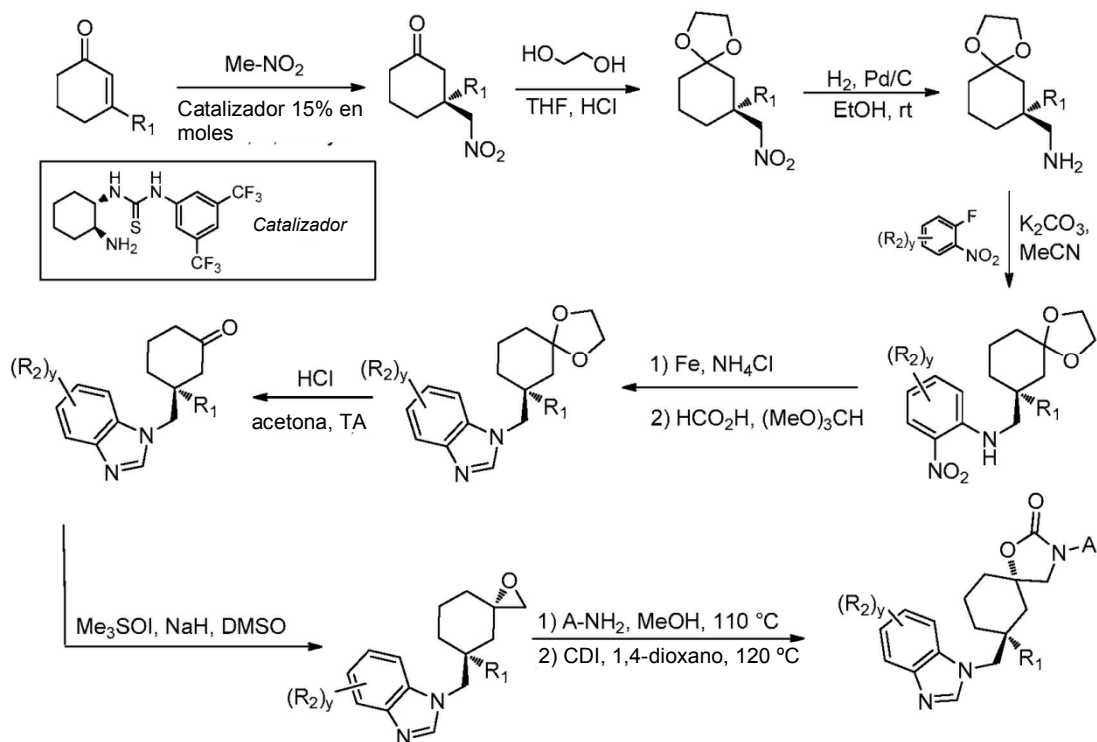
45 El grupo de espirocarbamato se puede instalar a través de un procedimiento de dos etapas. En primer lugar, el epóxido se puede tratar con una amina a temperaturas elevadas en un disolvente alcohólico (iPrOH, MeOH o EtOH) o DMF para dar el aminoalcohol. El aminoalcohol crudo se puede disolver en 1,4-dioxano y tratarse con CDI a temperaturas elevadas para dar el compuesto de fórmula I.

Esquema 1



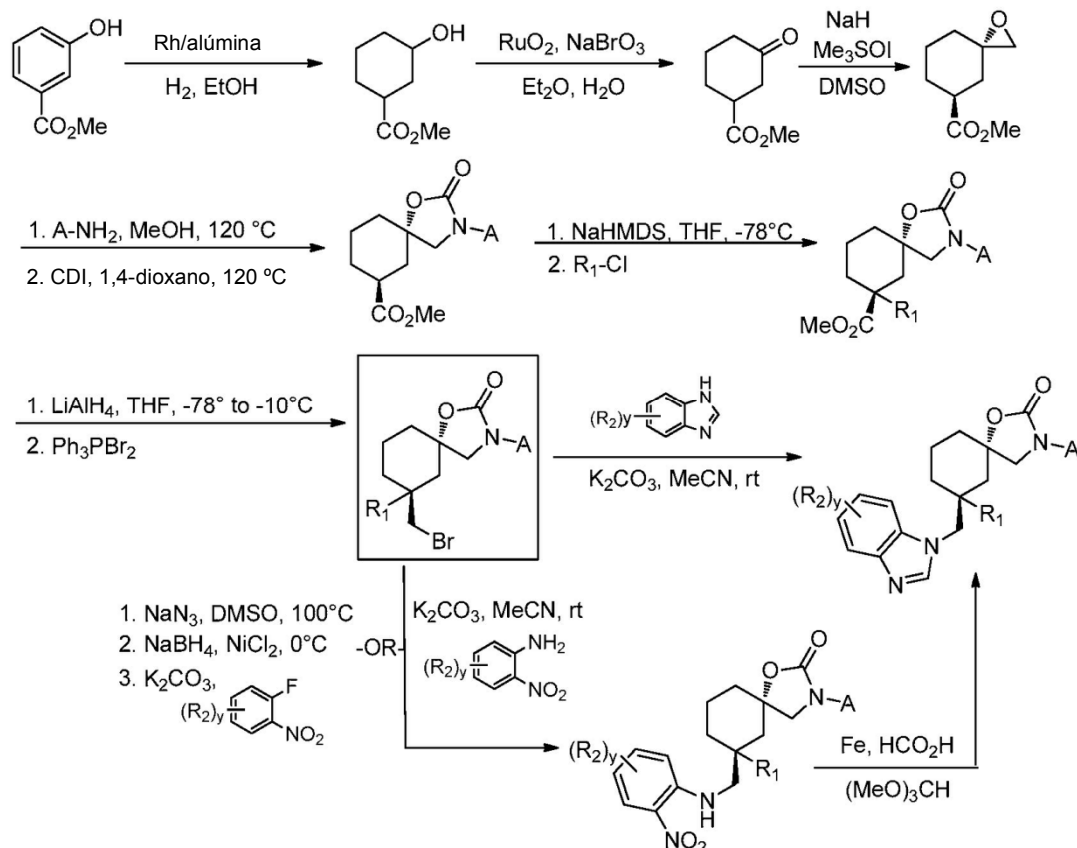
De forma alternativa, los compuestos ópticamente puros de fórmula I se pueden preparar como se muestra en el esquema 2. La adición de Michael de nitrometano en la ciclohexenona usando un catalizador quiral tiourea puede proporcionar una nitrometilciclohexanona ópticamente enriquecida. La cetona se puede proteger como el acetónido con etilenglicol, y el grupo nitro se puede reducir a la amina primaria mediante hidrogenación catalítica sobre paladio en carbono. El resto bencimidazol requisito, se puede instalar desde la amina primaria a través de la adición de $\text{S}_{\text{NAr}2}$ de la amina en un 2-fluoronitrobenzene sustituido seguido de la reducción del nitrobenzene a fenilendiamina. La diamina se puede condensar con ortoformiato de trimetilo en condiciones ácidas para formar el bencimidazol sustituido. El grupo acetónido se puede retirar en condiciones ácidas para formar cetona. La cetona se puede convertir en el compuesto de fórmula I a través de la estrategia de apertura del epóxido como se describe en el esquema 1.

Esquema 2



Los compuestos racémicos de fórmula I se pueden preparar usando versiones modificadas racémicas de los esquemas 1 y 2 o de una secuencia de múltiples etapas a partir de metil-3-hidroxibenzoato tal como se describe en el esquema 3. El metil-3-hidroxibenzoato puede hidrogenarse sobre rodio en alúmina en etanol seguido de la oxidación del alcohol secundario a cetona usando óxido de rutenio y perbromato de sodio. La cetona puede convertirse entonces en epóxido y, posteriormente, en carbamato espirocíclico como se ha descrito previamente en el esquema 1. La incorporación de un -sustituyente R_1 puede introducirse por alquilación de un enolato de éster preformado con un electrófilo como yodometano. La instalación del resto bencimidazol requiere una reducción inicial del éster de metilo con LiAlH_4 . El alcohol resultante puede convertirse en bromuro de alquilo. Esta instalación de un grupo saliente permite dos estrategias alternativas para construir el grupo bencimidazol. Los benzimidazoles simétricos se pueden usar como nucleófilos en el desplazamiento del bromuro para completar la síntesis, o se pueden usar 2-nitroanilinas como nucleófilos para desplazar el bromuro. La 2-nitroanilina intermedia resultante puede entonces condensarse con ortoformiato de trimetilo para formar el bencimidazol tal como se describe anteriormente. De forma alternativa, el bromuro puede desplazarse con azida de sodio. La azida se puede reducir con borohidruro de sodio y cloruro de níquel (II) para dar la amina primaria que puede elaborarse para el grupo de bencimidazol como se describió anteriormente en los esquemas 1 y 2.

Esquema 3

Actividad biológica

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I son antagonistas TRPV4, y son útiles en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal postquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos y la insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por las alturas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, ganancia genética de trastornos funcionales, las enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y la artrosis.

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

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

15 Ensayo dependiente de ligando:

Activación de los canales TRP/resultados de la apertura en una entrada de cationes divalentes y monovalentes como el calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se controlaron usando un colorante fluorescente selectivo de calcio, Fluo4 (MDS Analytical Technologies). Las células cargadas de colorante se expusieron inicialmente al compuesto de ensayo para verificar la falta de actividad agonista. Las células se activan posteriormente mediante la adición de un agonista y se registró la inhibición de la activación inducida por el agonista. 293 células de riñón embrionario humano que expresan de forma estable el receptor scavenger de macrófagos de clase II (HEK-293-MSR-II) y transducidas con 1% BacMam (JP Condreay, SM Witherspoon, WC Clay and T.A. Kost, Proc Natl Acad Sci 96 (1999), págs. 127-132) virus que expresan el gen TRPV4 humano se sembraron en placas a razón de 15000 células/pocillo en un volumen de 50 µl en una placa de 384 pocillos recubierta con poli-D lisina. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. A continuación, se aspiró el medio utilizando un lavador de placas Tecan y se reemplazó con 20 µl de tampón de colorante de carga: HBSS, 500 uM Negro Brillante (MDS Analytical Technologies), Fluo-4 2 uM. Las placas cargadas con colorante se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. Se añadieron 10 µl 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), 0,01% de Chaps a la placa, se

incubaron durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad y después se añadieron 10 µl de agonista a una concentración final igual a la CE₈₀ del agonista. La liberación de calcio se midió usando FLIPRTetra (MDS Analytical Technologies) o FLIPR384 (MDS Analytical Technologies).

5 Todos los ejemplos descritos en este documento poseen actividad biológica TRPV4 con una CI₅₀ que oscila entre 0,1 nM-0,5 µM.

Ensayo de la hipotonía (células BHK):

Ensayo de la hipotonía (células BHK):

10 Se transdujeron células BHK/AC9_DMED/F12 acondicionadas (riñón de cría de hámster) con virus BacMam 2 % que expresa el gen TRPV4 humano y se sembraron a 10K células por pocillo en un volumen de 50 µl en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina. Las células se incubaron durante 18-24 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. El día siguiente, se aspiró el medio utilizando un lavador de placas Tecan y se reemplazó con 20 µl de tampón de colorante de carga: tampón HBSS (HBSS con cloruro de calcio 1,5 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM y HEPES 10 mM. pH 7,4), Probenecid 2,5 mM, Negro Brillante 500 µM Fluo-4 2 M. Las células teñidas se incubaron durante 1-1,5 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. se añadieron 10 ml de compuesto de ensayo diluido en HBSS/H₂O (~ 1: 2,3)

15 + Chaps a la placa, se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad, y después se usaron 10 µl de tampón hipotónico 0,01 % (H₂O + CaCl₂ 1,5 mM + NaCl ~68 mM; FAC 140 mOsm stock/260mOsm) para probar la inhibición de la activación inducida por hipotonía. La reacción se midió en una placa calefactora (37 °C) con el FLIPRTetra. (Intervalo de pCI₅₀ range 6,3 - 10,0)

Ensayo en lector de placas con imágenes de fluorescencia (FLIPR)

20 El ensayo FLIPR detecta cambios en las concentraciones de iones Ca²⁺ intracelular (Ca²⁺_i) después de la estimulación de las diversas rutas bioquímicas que pueden aumentar los niveles de Ca²⁺_i. Se cuantificó un aumento del Ca²⁺_i usando un colorante que se activa y, posteriormente, queda retenido en el interior de las células, a continuación, emite fluorescencia cuando se une selectivamente a Ca²⁺. Una molécula conocida por activar 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;

25

GSK1016790A); (Thorneloe, et al, J Pharmacol Exp Ther, 326.: 432, agosto de 2008), se aplicó a las células para activar la entrada de Ca²⁺ dependiente del canal TRPV4 desde la solución extracelular y se consideró la prevención de la acumulación de colorante por una molécula como evidencia del bloqueo de la actividad del canal TRPV4 nativo.

30 Los macrófagos alveolares son mediadores críticos de la lesión pulmonar aguda en varios modelos animales y los macrófagos alveolares de ratones muestran cambios funcionales que se activan por un activador prototípico TRPV4 (el éster de forbol 4αPDD) y ausente en las células en las que se ha eliminado el producto del gen TRPV4 (Hamanaka, et al., 2010). A la luz de estos resultados, se obtuvieron macrófagos alveolares primarios de soluciones de lavado broncoalveolar (LBA) obtenidos a partir de voluntarios humanos sanos. Se centrifugó el fluido BAL y el sedimento celular resultante se lavó con una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se resuspendió.

35 Después, se centrifugó esta solución y el sedimento celular se resuspendió en medio de cultivo celular (DMEM con suero bovino fetal al 10 % suplementado con 1000 unidades/l de penicilina/1,000 µg/l de estreptomycin). En los seres humanos y animales de laboratorio, las células de BAL consisten en gran parte en macrófagos alveolares, aunque las poblaciones de células pueden enriquecerse aún más en macrófagos alveolares mediante la adhesión a materiales plásticos como pocillos de placas de 96 pocillos. Los inventores han utilizado este principio establecido para enriquecer macrófagos alveolares en placas macrófagos alveolares humanos plaqueando macrófagos alveolares humanos a densidades de ~ 40.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, seguido de lavados con medio fresco después de 30-60 minutos de incubación a 37 °C en una atmósfera con un 5 % de CO₂ y de nuevo después de 18-24 horas de incubación en las mismas condiciones.

40

45 Después de 18 a 24 horas, se aspiró el medio y se reemplazó con 100 ml de medio de carga que contiene EMEM con sales de Earl y L-glutamina, 0,1 % de BSA (Millipore), 4 mM de Fluo-4-acetoximetiléster, colorante indicador fluorescente (Fluo-4 AM Invitrogen) y Probenecid 2,5 mM. Después se incubaron las células durante 1 h a 37 °C. Después de aspirar fuera el medio que contiene el colorante, las células se lavaron 3 veces con 100 ml de tampón de ensayo KRH (NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1,03 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, glucosa 11 mM, HEPES 20 mM, 0,1 % de gelatina, Probenecid 2,5 mM, pH 7,4). Para evaluar los efectos antagonistas de un compuesto, se añadieron 100 ml de tampón de ensayo KRH, que contiene 0,1 % de DMSO, 10 y 100 nM del compuesto o el precedente bloqueante de los canales TRPV no selectivo Rojo Rutenio (10 µM), a los pozos y la placa se calentó a 37 °C durante 15 minutos antes de colocarla en el FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en el que las células de cargadas de colorante están expuestas a luz de excitación (488 nm) procedente de un láser de argón de 6 vatios. Después de las mediciones de fluorescencia de emisión basales, la respuesta celular a un intervalo de concentración del abridor de TRPV4, GSK1016790A (0,3 a 1,000 nM), se controlaron en FLIPR durante 10 minutos a la intensidad de fluorescencia de emisión de 516 nm. Se registró después una respuesta secundaria a ionomicina (1 µM) para todos los pocillos durante 5 minutos. El pico de emisión de cada pocillo después de la adición de cada estimulante se exportó después a una hoja de cálculo Excel. Los

55

resultados de cada pocillo se convirtieron a % de ionomicina. A continuación, esta información se transfirió al a GraphPad Prism versión 4.03 para el trazado gráfico de la respuesta a cada condición de tratamiento. Se usó el cambio de la respuesta CE50 del receptor a GSK1016790A en presencia del compuesto en comparación con el vehículo para determinar la potencia del compuesto y el tipo de interacción con el receptor usando el análisis de Schild clásico.

Experimentos de pinzamiento zonal de membrana

Los experimentos de pinzamiento zonal de membrana pueden medir corrientes catiónicas en movimiento a través de canales que contienen TRPV4 en la membrana plasmática de células, incluyendo los macrófagos alveolares humanos. En los registros tradicionales de pinzamiento zonal de membrana de células enteras, las células se cultivan de una manera tal que múltiples células no entran en contacto directamente entre sí de manera que se pudiera confundir el valor de capacitancia de la membrana plasmática de una célula individual. La membrana de una sola célula se pone en contacto por un electrodo de vidrio y se rompe la membrana, lo que resulta en una configuración de célula completa, que permite que el investigador llene el citoplasma de la célula con el contenido de la solución de electrodo (intracelular) y también para evocar corrientes de membrana mediante la manipulación del voltaje de la membrana celular. Se establecen gradientes iónicos en base a las diferencias de los iones contenidos en la solución intracelular y los contenidos dentro de la solución extracelular, que se aplica a las células a través de un sistema de perfusión gravitacional. Cuando sea aplicable, a la solución extracelular se pueden añadir los agonistas que provocan corrientes dependientes de TRPV4 y/o bloqueadores de los canales que contienen TRPV4 .

Se sembraron macrófagos alveolares primarios humanos en cubreobjetos de vidrio en medio de crecimiento durante la noche a una baja densidad para evitar el contacto directo entre las células. Se realizaron registros de pinzamiento zonal de membrana en modo de células completa. Las células se perfundieron extracelular estándar que consiste en (en mM:mM): con una solución NaCl 140 mM, NaCl 5mM, MgCl₂·6 H₂O 2mM, CsCl₂ 5 mM, HEPES 10 mM, y D-glucosa 10 mM, burbujeados con gas 95 % O₂/5 % de CO₂ y ajustada a pH 7,4 con NaOH. La solución interna usada para llenar la célula a través del electrodo de vidrio consistía en (en mM:mM) CsCl 140 mM, MgCl₂ 4 mM, -N-[2-hidroxiethyl]piperazina-*N'*-[ácido 2-etanosulfónico](HEPES) 10 mM y etilen-bis-glicol (éter de β-aminoetilo)-*N, N, N', N'* tetraacético (EGTA) 5 mM, se ajustó a pH 7,2 con CsOH. Se aplicaron rampas de voltaje de -80 a +80 mV durante duraciones de 500 ms y se tomaron muestras a 500 Hz, y se filtraron los registros a 10 kHz. Los datos fueron analizados utilizando el software Clampfit y se analizaron en hojas de cálculo de Excel o GraphPad Prism 4.

Las soluciones hipotónicas se utilizan a menudo como sustitutos de la aplicación de fuerza mecánica sobre las células, ya que soluciones hipotónicas extracelulares provocan el estiramiento de las membranas celulares. Puesto que se ha demostrado que las soluciones hipotónicas activan TRPV4 y producen corrientes TRPV dependientes de 4 en células que expresan los canales de iones que contienen TRPV4 (Alessandri-Haber, et al, Neuron, 39.: 497, 07 2003), la solución extracelular se reemplazó con una solución hipotónica extracelular que consiste en (en mM): NaCl 74 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgCl₂ 1,3 mM, CaCl₂ 2,4 mM y de NaHCO₃ 26 mM, se ajustó a pH 7,4 con NaOH, para evocar corrientes dependientes de TRPV4. Una vez que la solución hipotónica hubo provocado cambios en las corrientes (cuantificados en -80 y +80 mV), se le añadió el compuesto a la solución extracelular hipotónica y se cuantificó la reducción de las corrientes.

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son antagonistas TRPV4, y son útiles en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal postquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, trastornos relacionados con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por las alturas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, ganancia genética de trastornos funcionales, la cardiovascularopatía, insuficiencia renal, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a procedimientos para tratar dichas afecciones.

Los procedimientos de tratamiento de la la invención comprenden la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita.

Como se usa en el presente documento, "tratar" en referencia a una afección significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (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 enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, o (4) disminuir la progresión de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En la 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 la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

5 Como se usa en el presente documento "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 proporción razonable de beneficio/riesgo) dentro del alcance del juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, hay que considerar la potencia, eficacia, y la vida media del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se esté tratando; la gravedad de la afección que se esté tratando; la edad, tamaño, peso y estado físico del paciente que está siendo tratado; la historia médica del paciente que se esté tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero pueden sin embargo determinarse por rutina por el experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un humano u otro animal.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la 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 que no sean enteral, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente por inyección o perfusión. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intramuscular, y subcutánea o perfusión. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente si se inhala por la boca o a través de los conductos nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como intraocular, ótica, intravaginal, y la administración intranasal.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que varias dosis se administran a diferentes intervalos de tiempo durante un período de tiempo determinado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consigue el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, como absorción, distribución, y vida media, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración, dichos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad y condición física del paciente que se esté tratando, la historia médica del paciente que se esté tratando, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del alcance del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Se entenderá adicionalmente por dichos expertos en la técnica que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dado la respuesta de un paciente individual para el régimen de dosificación o con el tiempo como las necesidades individuales del paciente cambian.

35 Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Dosificaciones típicas para el intervalo de 1 mg a 1.000 mg de la administración oral, por persona por dosis. Las dosis preferidas son de 10-500 mg, dos veces al día, por persona.

Composiciones

40 Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de administrarlos a un paciente. En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de la que se pueda extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y luego administrarla al paciente como con polvos o jarabes. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma farmacéutica unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se prepara en forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente de 1 mg a 1000 mg.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertos modos de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertos modos de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden opcionalmente también comprender uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos.

55 Como se usa en el presente documento, "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 el resto de ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de tal manera 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 lugar a composiciones

farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe, por supuesto, ser de pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función particular en la que puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la carga o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, desliizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes tensioactivos y agentes tampón. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica para que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos utilizados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención está dirigida a una forma farmacéutica oral sólida como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo 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 (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo 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 de sodio. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otro u otros agentes terapéuticos, los agentes se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la vasopeptidasa, moduladores de los receptores de vasopresina, diuréticos, digoxina, beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona, ionotropos, antiinflamatorios no esteroideos, donadores de óxido nítrico, moduladores de los canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles de los receptores β -adrenérgicos y de la α_1 -adrenérgicos no selectivos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 e inhibidores de renina.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, sino más bien a proporcionar una orientación al experto en la técnica para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen modos de realización particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

En los ejemplos:

10 Los desplazamientos químicos se expresan en las unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), dd (doblete doble), dt (doble triplete), m (multiplete), a (ancho) .

La cromatografía en columna ultrarrápida FLASH se realizó sobre gel de sílice.

15 Los datos de LCMS se generaron en un sistema Agilent 1100 Series LCMS usando una columna Sunfire C18, 5 μ m (3 x 50 mm). La temperatura de la columna se mantuvo a una constante de 40 °C con un caudal de disolvente de 1,2 ml/min. Para cada muestra se usó un gradiente de elución de 10 % a 100% de MeOH/agua/0,1% de TFA durante 2,5 min . Se usó la detección a doble longitud de onda (220 nm/254 nm) para el análisis de la muestra.

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

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados

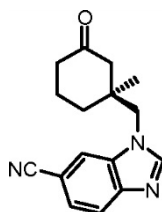
Abreviación	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
Salmuera	NaCl acuoso saturado
CAN	nitrato de amonio cérico
CDI	carbonyldiimidazol
CCl ₄	tetracloruro de carbono
CH ₂ Cl ₂ o DCM	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ I o Mel	yoduro de metilo
CH ₃ SNa	mercapturo de sodio y metilo
(COCl) ₂	cloruro de oxalilo
CS ₂ CO ₃	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
EtI	yoduro de etilo
Et ₃ N	triethylamina
EtOH	etanol

ES 2 595 606 T3

Abreviación	Significado
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
<i>i</i> -PrI	2-yodopropano
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N</i> ', <i>N</i> ' diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
KOtBu	terc-butóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minutos
ml	mililitros
EM	espectro de masas:
μw	microonda
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₂ OH·HCl	clorhidrato de hidroxilamina
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NiCl	cloruro de níquel
nm	nanómetros
NMP	N-metilpirrolidona
Pd/C	paladio sobre carbón
Ph	fenilo
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
Rh/Al ₂ O ₃	rodio sobre óxido de aluminio

Abreviación	Significado
TA	temperatura ambiente
sat	saturadas
SCX	intercambio catiónico fuerte
SPE	extracción en fase sólida
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
t _R	tiempo de retención

INTERMEDIO 1

1-[[1S]-1-metil-3-oxociclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo(2R, 3R) -7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

5 (1R, 2R) -1,2-difenil-1,2-etanodiol (150 g, 699 mmol) y 3-metil-2-ciclohexen-1-ona (77 g, 699 mmol) se suspendieron en benceno (1398 ml) y se trataron con PPTS (4,39 g, 17,48 mmol). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark rellena con benceno y un condensador. 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 NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un líquido de color rojo/naranja (214 g, 100 % de rendimiento). El líquido se usó sin purificación adicional.

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

15 El par zinc/cobre se preparó nuevo lavando rápidamente polvo de zinc con HCl 1 N (4x100 ml) en un matraz y decantando el sobrenadante. Después, el sólido se lavó de la misma manera con agua destilada (4x120 ml), una solución 2 mol% CuSO₄ (2x200 ml), agua destilada (4x120 ml), EtOH (4x120 ml) y Et₂O (5x100 ml). Los lavados con Et₂O se vertieron sobre un embudo y se secaron por filtración al vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 3 l y se secó al vacío a 50 °C durante 30 min, después se enfrió hasta TA. El matraz se equipó con un embudo de adición y condensador de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo bajo N₂ durante toda la reacción. A continuación, se le añadieron 650 ml de Et₂O seguido de I₂ (0,886 g, 3,49 mmol), y la solución se agitó y se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y se le añadió lentamente diyodometano (150 ml, 1,865 mmol) asegurándose de no permitir que la reacción a reflujo quedara fuera de control. Entonces se le añadió (2R, 3R) -7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (214 g, 698 mmol en 600 ml de Et₂O) a la mezcla de reacción, seguido de 0,5 eq. de diyodometano adicionales. La reacción se calentó a reflujo, y la reacción se controló por LCMS. Después de 1,5 h la reacción se enfrió hasta TA y se inactivó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (170 g en 800 ml de agua). Se agitó la mezcla durante 30 min, después se filtró a través de Celite. Los compuestos inorgánicos se lavaron con Et₂O (2 l), a continuación, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (1 l), NaHCO₃ saturado (1 l), salmuera (1 l), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. Se le añadió metanol (350 ml) al residuo y la suspensión se calentó a 50 °C. La solución resultante se enfrió con agitación a TA para cristalizar el producto. La suspensión se agitó durante la noche a TA, 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 bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido (137 g, rendimiento 61%) de color blanco.

(2R, 3R, 7S) -7-(bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano(1S,4'R,5'R, 6R) -6-metil-4',5'-difenilspiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]

35 (137 g, 428 mmol) se disolvió en MeOH (1993 ml) y se trató con ácido bromhídrico en agua (145 ml, 1,283 mmol). La reacción se agitó a TA durante 24 h, después se concentró para dar un residuo amarillo. Se le añadió hexano al residuo (1 l) y la solución se agitó durante 5 min. El hexano se decantó dejando un líquido amarillo detrás. Se repitió este proceso de adición de hexano, seguido por decantación. El volumen final de líquido de color amarillo fue de 100

ml. Los lavados de hexano combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo claro (172 g, 100 % de rendimiento). El aceite se usó sin purificación adicional.

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

5 A un matraz de 1 l se le añadieron (2R, 3R, 7S) -7- (bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (172 g, 428 mmol), ftalimida de potasio (399 g, 2,140 mmol), y NMP (900 ml). La mezcla se dejó en agitación a 130 °C durante 24 h, a continuación, 120 °C durante 4 días. Después, la mezclase enfrió hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O. Los compuestos orgánicos se añadieron a un embudo de decantación y se diluyeron con Et₂O y agua. El éter se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el intermedio deseado como un aceite

10 espesonaranja/amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción. Al aceite se le añadió metanol (2,25 l), seguido de hidrazina (40,3 ml, 1,284 mmol). La solución se calentó a reflujo y la reacción se controló por LCMS. Tras la finalización (2 h), la solución se enfrió hasta TA y se filtró. Las toratas de filtrado se lavaron con MeOH, y el filtrado se concentró después bajo presión reducida. Al residuo se le añadió THF y se agitó la mezcla. Los sólidos blancos resultantes se recogieron por filtración y se concentró el filtrado. Una tercera recolección se obtuvo por disolución del residuo en hexano. La solución se agitó con calentamiento, después se enfrió hasta TA y se filtró. La concentración del hexano dio el producto deseado como un aceite de color amarillo claro (134,75 g, 93% de rendimiento). MS (m/z) 338,2 (M+H⁺).

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

20 Se calentó una solución de acetonitrilo (2049 ml) en un matraz de 3 l a 40 °C. A continuación, se le añadieron carbonato de potasio (198 g, 1,434 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) lentamente. La mezcla se dejó en agitación a 40 °C durante 2 h, y después se enfrió hasta TA. Se continuó agitando a TA durante la noche. El día siguiente, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo (500 ml). El filtrado se concentró para dar el producto en bruto (manteniendo la temperatura a ~ 60 °C durante la concentración). Al grueso residuo oscuro se le añadió MeOH.

25 La solución se calentó a 60 °C en el rotavapor y se concentró a un volumen mínimo. Al residuo se le añadieron -500 ml de MeOH lentamente con calentamiento para evitar la cristalización rápida, y la solución se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se le añadieron lentamente 250 ml adicionales de MeOH. Se dejó la suspensión resultante en agitación a reflujo durante aproximadamente 60 min, a continuación, se detuvo el calentamiento y se dejó que la suspensión se enfriara hasta TA y se continuó la agitación durante 3 días. La suspensión se enfrió hasta ~10 °C con un baño de hielo/agua. Se continuó agitando durante -2 h, y luego la suspensión se filtró y se lavó con MeOH frío (100 ml). Los sólidos se secaron bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido brillante (245 g, 70,7 % de rendimiento) de color naranja.

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

35 Se equipó un matraz de tres bocas de 5 l con un agitador mecánico y condensador. Al matraz se le añadieron 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 le añadieron ortoformiato de trimetilo (561 ml, 5,077 mmol) y ácido fórmico (195 ml, 5,077 mmol). La mezcla resultante se calentó a 64°C. A continuación, (2-3 eq.) de ácido fórmico, ortoformiato de trimetilo y hierro se añadieron cada 15 min hasta que se terminó la reacción (3,5 h). A continuación, la mezcla se filtró para eliminar el exceso de hierro, y se lavó el hierro con EtOAc. El filtrado se concentró y se usó el residuo púrpura espeso resultante (residuo que contenía ácido fórmico) sin purificación

40 adicional (235 g, 100 % de rendimiento).

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

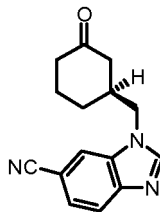
45 Se calentó una mezcla de 1-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (235 g, 508 mmol) en ácido fórmico (1,948 ml) a 70 °C durante 18 h, después la solución se concentró y se diluyó con una solución ac. de bajo presión reducida NaHCO₃ saturada hasta que lograr un pH básico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x), y los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se concentraron bajo presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc (1 l) y luego se concentró a 60 °C hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. A continuación, la solución se dejó enfriar. Una vez que los sólidos comenzaron a formarse, la suspensión se diluyó lentamente con 500 ml de hexanos y la temperatura se elevó a aproximadamente

50 60 °C. Se le añadieron lentamente una 500 ml adicionales de hexano y se elevó la temperatura a reflujo (aproximadamente 68 °C). Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento, y la solución se dejó enfriar hasta TA y se agitó durante 5 días. A continuación, la suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con hexanos y se secaron bajo presión reducida para dar 105,5 g de producto (78 % de rendimiento). El filtrado se concentró y se cargó sobre 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, EtOAc después 1 l de 5EtOAc 50 %/DCM, después 1 l de DCM 100 %, después 1 l de MeOH (a cada una de las siguientes proporciones, 2,5 %; 5 %; 7,5 % y 10 %)/DCM. Las fracciones se recogieron en partes de 1 litro. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar un

55 20,4 g adicionales (15 % de rendimiento) de producto. MS (m/z) 268,1 (M+H⁺).

INTERMEDIO 2

1-[(1S)-3-oxociclohexanil]metil}-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



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

5 A un matraz de 2 l se le añadieron (1R, 2R) -1,2-difenil-1,2-etanodiol (200 g, 924 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (101 g, 1,017 mmol), benceno (1,232 ml) y PSPT (11,61 g, 46,2 mmol). El matraz se equipó con un condensador y una trampa Dean-Stark rellena con benceno. La reacción se calentó a 115 °C durante 18 h (mientras tanto la trampa contenía 16,8 ml de agua lo que indica la finalización de la reacción). La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con éter. La solución se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un líquido naranja. Este se pasó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo con hexano 100 % (500 ml), después EtOAc 5 %/hexano (2 l), después EtOAc 10 %/hexano (500 ml), después EtOAc 25 %/hexano (500 ml) . El producto se eluyó en los primeros -2,5 l de disolvente. La eliminación del disolvente proporcionó un aceite de color amarillo claro. A este residuo se le añadieron -275 ml de hexano y la solución se dejó reposar comenzando a formarse los cristales rápidamente. Después de aproximadamente 1 h a TA, la solución se enfrió durante la noche en el congelador. El día siguiente, el hexano se separó por decantación, los sólidos se lavaron con hexano frío. Los sólidos se secaron bajo presión reducida a 75 °C, y se obtuvieron 223,75 g de (2R, 3R) -2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]-eno diciembre-6. La solución de hexano se concentró y se purificó por gel de sílice (columna ISCO, 330 g, 100 ml/min, EtOAc 0-10 %/hexano durante 40 min). La concentración de las fracciones pueras dieron (2R, 3R) -2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno como un aceite que solidificó al reposar (30,47 g).

20 (1S,4'R,5'R,6R)-4',5'-difenilspiro[biciclo[4.1.0]heptan-2,2'-[1,3]dioxolano]

La pareja de zinc/cobre se preparó nueva mediante el lavado rápido del polvo de zinc con HCl 1 N (4 x 100 ml), después con agua destilada (4 x 120 ml), solución al 2% mol de CuSO₄ (2x200 ml), agua (4 x 120 ml) y Et₂O (5 x 100 ml). Los lavados se realizaron en un matraz con decantación del líquido. Los lavados de Et₂O se vertieron sobre un embudo y se secaron por filtración al vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 2 l y se secó al vacío a 115 °C durante 30 min, después se enfrió hasta TA. El matraz se equipó con un embudo de adición y un condensador de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo bajo N₂ durante toda la reacción. A continuación, se le añadieron 400 ml de Et₂O y después I₂ (0,551 g, 2,172 mmol), y la solución se agitó y se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y se le añadió diyodometano (87 ml, 1,086 mmol) entamente asegurándose de no permitir que la reacción a reflujo quedara fuera de control. Se añadió después (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. de diyodometano adicionales. La reacción se calentó a reflujo y se la reacción se controló por LCMS. Después de 1,5 h la reacción se enfrió hasta TA y se inactivó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (230 g en 900 ml de agua). Se agitó la mezcla durante 30 min, después se filtró a través de Celite. Los compuestos inorgánicos se lavaron con Et₂O (2 l), a continuación, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 l), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 l), salmuera (1 l). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo (176,45 g). Al residuo se le añadió Et₂O (250 ml) y la suspensión se calentó a reflujo, a continuación se dejó enfriar hasta TA para cristalizar el producto. La suspensión se puso en el congelador durante 3 días, a continuación, el éter se separó por decantación. El secado de los sólidos dio (1 S,4'R,5'R,6R) -4',5'-difenilspiro[biciclo[4.1.0]heptan-2,2'-[1,3]dioxolano] (112,5 g, 85 % de rendimiento). El material se usó como un intermedio sin purificación adicional.

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

El (4'R,5'R,6R) -4',5'-difenilspiro[biciclo[4.1.0]heptan-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, 1,097 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en hexano, a continuación, el hexano se separó por decantación dejando un aceite amarillo detrás (residuo HBr). El hexano se concentró bajo presión reducida para dar el (2R, 3R, 7S) -7- (bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano como un aceite amarillo claro (138,88 g, 98 % de rendimiento). El aceite se usó sin purificación adicional.

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

Se añadieron a un matraz de 2 l (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 en agitación a 80°C durante 24 h, y después se enfrió hasta TA. La mezcla se añadió a un embudo de decantación y se diluyó con Et₂O y agua. El éter se separó y el agua extrajo de nuevo con Et₂O. Los extractos de éter combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Loscapas de Et₂O se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el intermedio deseado como un sólido de color amarillo vidrioso pálido. Al residuo se añadió MeOH (1875 ml) seguido de hidrazina (35,5 ml, 1,131 mmol). La solución se calentó a reflujo y se la reacción se controló por LCMS. Después de 2 h, la solución se enfrió hasta TA, se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió THF y se agitó la mezcla. El sólido resultante se separó por filtración y se concentraóel THF. El residuo se disolvió en hexano, se agitó con calentamiento, después se enfrió hasta TA y se filtró. La concentración del hexano dio el 1-((2R, 3R, 7S) -2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil]metanamina en forma de aceite de color amarillo claro (116,28 g, 95 % de rendimiento). El aceite se usó sin purificación adicional.

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

Se agitó 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]metanamina (103 g, 318 mmol) y carbonato de potasio (88 g, 637 mmol) en acetonitrilo (2654 ml) a TA 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 en bruto que se disolvió en MeOH (500 ml) y se dejó cristalizar con agitación. La suspensión se dejó en agitación a TA durante una noche, se filtró y los sólidos se secaron bajo presión reducida para dar 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 purificación adicional.

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

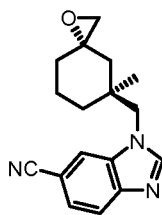
A un matraz de 3 l equipado con un agitador superior se añadieron 3-(((2R, 3R, 7S) -2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]metil]amino)-4-nitrobenzonitrilo (131 g, 279 mmol), hierro (156 g, 2,790 mmol), MeOH (1 l), EtOAc (1 l), ortoformiato de trimetilo (0,308 l, 2,790 mmol) y ácido fórmico (0,107 l, 2,790 mmol). La mezcla se calentó a 64 °C. Cada 15 minutos se añadieron un de 2-3 eq. adicionales de hierro, ácido fórmico y ortoformiato de trimetilo. Después de 3 h, la solución se enfrió hasta TA y se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar 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⁺). El producto se usó sin purificación adicional.

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

Se calentó 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 l) a 70 °C durante la noche. A continuación, el ácido fórmico se eliminó mediante concentración, y la mezcla se diluyó con DCM y se saturó con una solución ac. de NaHCO₃ hasta lograr un pH básico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, filtrado y se concentrado, y se destiló azeotrópicamente con EtOAc. Después, se le añadió EtOAc (250 ml) y se agitó la mezcla a TA lo que produjo la formación de sólidos. La suspensión se agitó a TA durante 15 min y después se le añadió lentamente hexano (500 ml). La suspensión se dejó en agitación durante 3 días a TA y después se filtró y se lavó con hexano. Los sólidos se secaron bajo presión reducida para dar ~ 61 g de producto. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal (Combiflash Rf, (columna de sílice 2 x 330 g), carga sólida, 100 ml/min, EtOAc/CH₂Cl₂ 0-100 % durante 20 minutos, a continuación, MeOH 0-10%/CH₂Cl₂ durante 10 min, mantenimiento a MeOH10 %/DCM hasta que el todo el producto se hubiera eluido de la columna) para dar el producto deseado como un sólido de color canela (~ 7 g). El material se disolvió en EtOAc (15 ml), y se calentó a reflujo. A continuación se le añadió hexano hasta que los sólidos comenzaron a formarse. Se detuvo el calentamiento y la solución se dejó enfriar a TA. Se continuó con la agitación durante la noche a TA. La filtración de la suspensión dio el producto deseado como un polvo de color canela claro (3,5 g). MS (m/z) 254.1 (M+H⁺).

INTERMEDIO 3

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

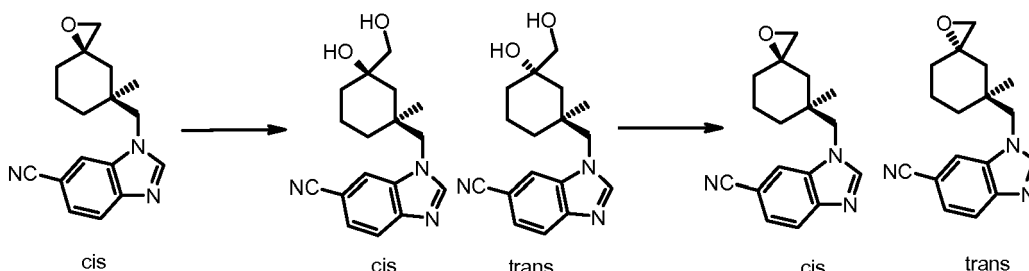


Ruta 1:

A un matraz de 2 l se le añadió DMSO (604 ml) y 1-[[{(1S)-1-metil-3-oxociclohexanil]metil}-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (121 g, 453 mmol). La solución se agitó y se calentó a ~ 35 °C para que todos los sólidos se disolvieran. A continuación, se le añadió yoduro de trimetilsulfonio (112 g, 543 mmol) seguido de terc-butóxido de potasio (60,9 g, 543 mmol). La mezcla se dejó agitar y enfriar hasta TA. Después de 1 h, el análisis LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación, se añadió la solución de DMSO a un embudo de decantación y se diluyó con 3 l de agua y 1 l de DCM. El DCM se separó y el agua se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (2 l), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mitad del residuo se purificó por prep-SFC (total de 450 inyecciones, ciclos de 6 min cada uno) usando las siguientes condiciones: Columna: GreenSep de sílice (ES Industries), 25 cm x 21,2 mm, co-disolventes: MeOH,% codisolvente: 25% isocrática, caudal = 60 g/min, temperatura: ambiente. Después de la purificación de este material, la presión en el SFC era demasiado alta para continuar la purificación. La solución de MeOH oscuro restante del material se concentró (~ 70 g), se disolvió en DCM y se purificó en la columna ISCO: 8x220g, 75 ml/min, MeOH0 a 3,5%/DCM (0,1 % TEA) durante 15 min, a continuación, mantenimiento a 3,5% de MeOH hasta que el producto se eluyó. Algunas primeras fracciones contenían producto cis puro. Estas se concentraron y se combinaron con el producto cis de la purificación SFC. Las fracciones finales, que eran de color amarillo, se concentraron y se volvieron a purificar en 3x columnas 220 g como se describió anteriormente. En este caso, algunas fracciones finales eran producto trans puro, y se aislaron y se combinaron con el producto trans de la SFC. Todas las fracciones mezcladas se combinaron y se concentraron para dar -36 g de material. Esto se purificó luego en la SFC y no dio lugar a problemas de presión. La concentración de las fracciones apropiadas dio 42,7 g (33,5 % de rendimiento) del epóxido trans (1-[[{(3S, 5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil}-1H-benzimidazol-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-benzimidazol-6-carbonitrilo). MS (m/z) 282.2 (M+H⁺).

Ruta 2:

El epóxido cis se puede convertir en epóxido trans usando el procedimiento de dos etapas se describe a continuación.



25

1-[[{(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Se le añadió a un matraz de 3 l 1-[[{(3R, 5S)-5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (94,7 g, 337 mmol). El material se sometió a destilación azeotrópica dos veces con EtOAc para eliminar las trazas de MeOH de la SFC. A continuación, al residuo se le añadió DMF (731 ml) y agua (731 ml). La solución se enfrió hasta -18 °C (con un baño de hielo/agua). A continuación, se le añadió una solución de TFA (51,9 ml, 673 mmol) en agua (731 ml) (pre-enfriado a -10 °C). Después, la solución entera se enfrió con un baño de agua con hielo a -10 °C. La temperatura se mantuvo alrededor de -10 °C durante aproximadamente 2,5 h y después se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. Al día siguiente, se le añadió DCM (500 ml), y la solución se hizo básica por adición lenta de NaOH 6N. La mezcla se añadió a un embudo de decantación, el DCM se separó 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 bajo presión reducida para eliminar la mayor cantidad de DMF posible. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se agitó a TA 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 lavó con DCM y se secó bajo presión reducida. Esto proporcionó 49,15 g de 1-[[{(1S, 3S)-3-hidroxi 3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (diol-trans) como un sólido de color blanco. El filtrado (-60 g de material, una mezcla de cis-diol, trans-diol, y los productos secundarios de eliminación) se concentró, se cargó en gel de sílice y se dividió en 3 partes iguales y se purificó en la CIUO RF (columna 3 x 330 g): MeOH0-5%/DCM durante 15 minutos, mantenido al 5% durante 10 minutos, a continuación, 5-25% durante 10 minutos, a continuación, mantenido a 25%. El producto diol-trans se combinó con los sólidos de la cristalización y se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 300.2 (M+H⁺).

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

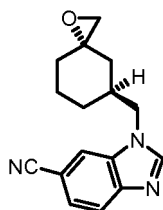
Se añadieron a un matraz de 1 l 1-[[{(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (21,2 g, 70,8 mmol) y DCM (698 ml) y se bajó la temperatura a 5 °C. Después, se añadieron DMAP (6,49 g, 53,1 mmol) tosil-Cl (20,25 g, 106 mmol) y trietilamina (20,23 ml, 145 mmol). La mezcla se dejó agitar y calentar hasta TA. Se continuó la agitación durante 18 h y después se añadió la solución a un embudo de decantación y se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 l). El DCM se separó, y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NHCl, y a continuación, con una solución ac. saturada de NaHCO₃. A continuación, el

50

DCM se hizo pasar sobre un separador de fases para eliminar el agua sobrante, se concentró, y se llevó directamente a la siguiente etapa. Al residuo amarillo se añadió metanol (698 ml) seguido de K_2CO_3 (10,77 g, 78 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 3 h. Al finalizar, la solución resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH. Después, la mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 l). La solución se añadió a un embudo de decantación de 3 l, y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El sólido en bruto se destiló azeotrópicamente con EtOAc dos veces para dar un residuo amarillo. El residuo se secó bajo presión reducida para dar 1-[[[(3S, 5S) -5-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-5-il]metil] -1H-bencimidazol-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (19,9 g, 95 % de rendimiento). MS (m/z) 282.2 (M+H⁺).

10 INTERMEDIO 4

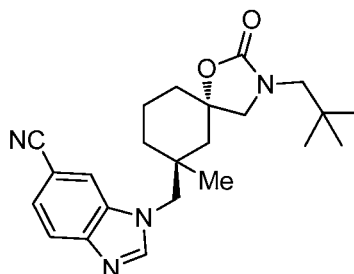
1-[(3S, 5S) -1-oxaespиро[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (63,1 g, 287 mmol) en DMSO (500 ml) se le añadió hidruro de sodio (11,46 g, 287 mmol) por partes en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución de 1-[[[(1S) -3-oxociclohexanil]metil] -1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (60,5 g, 239 mmol) en DMSO (500 ml) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución de color marrón claro resultante a TA durante 1 h. El análisis LCMS indicó que la mezcla fue de 9:1 trans/cis. A continuación, la solución de DMSO se vertió en 2 l de agua, y después se extrajo con DCM (3x). Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua (2 l) y salmuera (2 l), y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 68 g de un sólido de color tostado. Al residuo se le añadieron 500 ml de EtOAc. Se calentó la mezcla a reflujo mientras se agitaba. Una vez que todos los sólidos estuvieron en solución, el EtOAc se dejó evaporar hasta que la cantidad de EtOAc fue de 320 ml, a continuación, se detuvo el calentamiento y la solución se dejó enfriar hasta TA con agitación. Se continuó la agitación durante la noche a TA, después se enfrió a 5 °C y se dejó en agitación durante 3 h. Luego se filtró la suspensión, se lavó con la cantidad mínima de EtOAc frío, seguido por hexano. El sólido resultante de color tostado se secó bajo presión reducida para dar 1-[(3S, 5S) -1-oxaespиро[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (46 g de una mezcla 95:5 trans:cis). El filtrado se concentró para dar 1-[(3S, 5S) -1-oxaespиро[2.5]oct-5-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (22 g, mezcla 61:39 trans:cis) y se repitió el proceso. MS (m/z) 268 (M+H⁺).

Ejemplo 1:

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



Se disolvió el intermedio 3 (0,250 g, 0,889 mmol) en isopropanol (10 ml) y se trató con neopentilamina (0,387 g, 4,44 mmol). Se agitó la reacción a 80 °C durante 18 h. La solución se enfrió hasta TA y se concentró. El producto en bruto se redisolvió en DCM y hexanos y se concentró de nuevo. Esta secuencia se repitió para eliminar cualquier traza de isopropanol. El aminoalcohol en bruto se redisolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con CDI (0,432 g, 2,67 mmol). Se agitó la solución resultante a 110°C durante 3 días, después se dejó enfriar hasta TA. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se redisolvió en un mínimo de DMSO para la purificación usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 16 min; caudal de 50 ml/min con dilución a columna; disolvente A : MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 20 % a 60 % de disolvente A)

para proporcionar el compuesto del título (0,230 g, 64 % de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,51, 8,53$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 14,81, 33,63$ Hz, 2H), 3,44 (dd, $J = 8,78, 22,09$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 14,30$ Hz, 1 H), 2,95 (d, $J = 14,05$ Hz, 1 H), 2,20 (d, $J = 14,05$ Hz, 1 H), 1,94-2,07 (m, 2H), 1,71-1,88 (m, 2H), 1,33-1,57 (m, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,94 (s, 3H). MS (m/z) 395.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el intermedio 3 o intermedio 4 (versiones ópticamente puras o racémicas) y la amina requerida (ya sea comprada o como se describe como intermedios o sintetizada usando transformaciones químicas estándar conocidas por los expertos en la técnica) de acuerdo con los procedimientos análogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 1. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

10

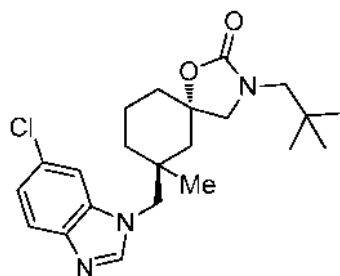
Ej	Nombre	Estructura	EM (m/z)
2	1-(((5S,7S)-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		381,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)
3	1-(((5S,7S)-2-oxo-3-((trimetilsilil)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)
4	1-(((5S,7S)-3-((1-(metoximetil)ciclopentil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		437,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)
5	1-(((5S,7S)-3-((1-etilciclobutil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		407,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)
6	1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

7	1-(((5S,7S)-7-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		423.2 (M+H ⁺)
8	1-(((5S,7S)-3-((2-etiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		423.2 (M+H ⁺)
9	1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		409.0 (M+H ⁺)
10	1-(((5S,7S)-3-(2-etoksi-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		411.2 (M+H ⁺)
11	1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		423.2 (M+H ⁺)
12	1-(((5S,7S)-3-(3-isopropoksi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		439.0 (M+H ⁺)

13	1-(((5S,7S)-3-(2-ciano-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		392.0 (M+H ⁺)
14	(((5S,7S)-3-(2,2-dimetil-3-(trifluorometoxi)propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		465.2 (M+H ⁺)
15	1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilciclohexil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		421.2 (M+H ⁺)
16	metil-3-(7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanoato		425.3 (M+H ⁺)
17	5-fluoro-1-((-2-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		461.1 (M+H ⁺)

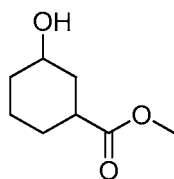
Ejemplo 18

7-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



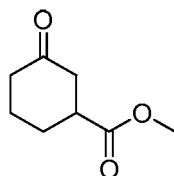
Intermedio 5

5 3-hidroxiciclohexanecarboxilato de metilo



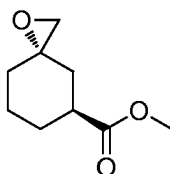
Se añadieron 3-hidroxociclohexanecarboxilato de metilo (70,0 g, 460 mmol) y rodio en alúmina (7,5 g, 460 mmol) a un matraz purgado con nitrógeno 2 l Parr. Se añadió cuidadosamente etanol (300 ml), y luego el matraz se agitó bajo presión de hidrógeno (55 psi) en el hidrogenador Parr durante 18 h. El matraz Parr se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, y el eluyente se evaporó para dar el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 6

3-oxociclohexanecarboxilato de metilo

Se combinaron óxido de rutenio (IV) hidrato (1,47 g, 11,1 mmol) y bromato de sodio (100 g, 664 mmol) en Et₂O (600 ml) y agua (300 ml). La mezcla de color negro resultante se agitó durante 10 min y se enfrió en un baño de hielo. El 3-hidroxociclohexanecarboxilato de metilo (35 g, 221 mmol) se disolvió en Et₂O (para llevar a volumen total de 100 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción enfriada en hielo. No se dejó que la temperatura subiera de 30 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h con la temperatura de reacción a ~ 15 °C. Se añadió isopropanol cuidadosamente a la mezcla de reacción a una velocidad necesaria para mantener la temperatura de reacción a ~ 27 °C. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con Et₂O. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas se secaron luego sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (34,5 g, 100 % de rendimiento bruto) que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 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, 1H), 1,61-1,77 (m, 1H).

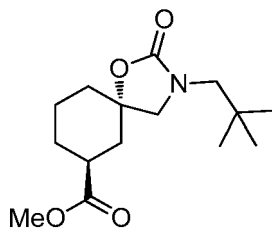
Intermedio 7

1-oxaespиро[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (53,3 g, 242 mmol) en DMSO seco (300 ml) bajo N₂, se añadió NaH (9,69 g, 242 mmol) poco a poco durante 30 min. Esta mezcla de color amarillo claro se agitó a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con 3-oxociclohexanecarboxilato de metilo (29,0 g, 186 mmol) gota a gota mientras se mantiene una temperatura de 27 °C o menos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente hasta TA durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (31,8 g, 100 % de rendimiento bruto) que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 – 7,29 (m, 4H), 2,71 – 7,22 (m, 1H), 2,65 (d, J = 1,76 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,74 – 1,85 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,40 – 1,56 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,32 – 2,05 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio 8

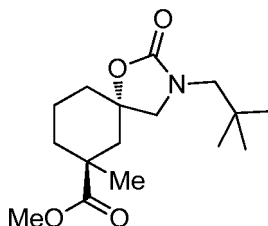
3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espиро[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



5 A una solución que contiene 1-oxaesp[2.5]octano-5-carboxilato de metilo (34,2 g, 201 mmol) racémico, disuelto en MeOH (540 ml) se le añadió neopentilamina (18,4 g, 211 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró hasta un aceite. El material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (540 ml) y se trató con CDI (42,3 g, 261 mmol). La reacción se volvió a calentar a reflujo. Después de 14 h, la reacción se concentró hasta un aceite espeso, se recogió en agua, y se acidificó a pH 3. El producto se extrajo en DCM (5 x 300 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa concentrada de H₃PO₄ seguida de salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Este sólido se purificó en una columna de gel de sílice de 330 g (EtOAc 0-60 %/hexanos, 30 min de gradiente; 100 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (40,8 g, 69,7 %) como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 8.78, 13.05 Hz, 2H), 3.01 (dd, *J* = 14.05, 25.35 Hz, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 2.13, 13.68 Hz, 1H), 1.71 - 1.86 (m, 2H), 1.54 - 1.65 (m, 2H), 1.29 - 1.47 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

Intermedio 9

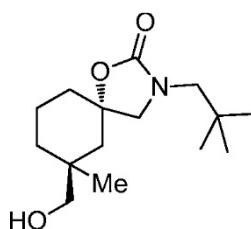
15 7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



20 A una solución de 3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (15,0 g, 52,9 mmol) a -78 °C en THF (41,0 ml) bajo N₂ se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1 M en THF (238 ml, 238 mmol) durante 1h usando un embudo de adición. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 3 h. Se añadió yodometano (14,9 ml, 238 mmol), y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h adicionales. La reacción se inactivó a -78 °C con agua (5 ml) y se diluyó con salmuera (200 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta un sólido de color amarillo claro. El sólido se suspendió en Et₂O (75 ml) y se recogió en una frita. Los sólidos recogidos se lavaron con Et₂O (4 x 10 ml) frío y se secaron para dar el compuesto del título (13,4 g, 81 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 14.05 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 14.05 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 14.05 Hz, 1H), 1.77 - 1.93 (m, 4H), 1.43 - 1.69 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). MS (m/z) 298.1 (M+H⁺).

Intermedio 10

7-(hidroximetil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



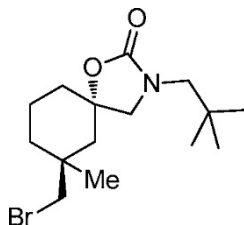
30 Etapa 1: A una solución de 7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (24,2 g, 82,0 mmol) a -78 °C en THF (204 ml) en una N₂ se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio, 1 M en THF (122 ml, 122 mmol). Después de agitar 1 h a -78 °C, se le añadió más hidruro de litio y aluminio, 1 M en THF (0,061 ml,

61,0 mmol). Después de 3 h, se diluyó la reacción con agua (5 ml), y se diluyó con HCl 4N (500 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 300 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 330 g (EtOAc 10-50 % /hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 50 %/hexanos, 15 min; EtOAc 50-75 %/hexanos, gradiente de 10 min; EtOAc 75 %/hexanos, 10 min; 100 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (14,7 g) como un aceite de color naranja y el producto aldehído intermedio (7,19 g) como de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: El producto intermedio 7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4,5]decano-7-carbaldehído de la etapa 1 (7,19 g, 26,9 mmol) se disolvió en THF (108 ml) y MeOH (27 ml) y se trató con borohidruro de sodio (1,22 g, 32,3 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y se inactivó con agua (1 ml) y HCl 1 N (75 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 120 g (EtOAc 10-50 % /hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 50 %/hexanos, 10 min; EtOAc 50-75 %/hexanos, gradiente de 10 min; 85 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (6,23 g, 75% de rendimiento combinado con el paso 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.30 - 3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.06 (d, J = 14.05 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 14.05 Hz, 1 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 1 H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). MS (m/z) 270.2 (M+H⁺).

Intermedio 11

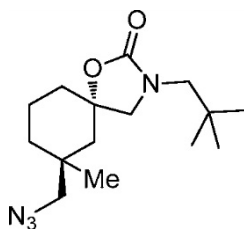
7- (bromometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



A una solución incolora de 7- (hidroximetil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (14,7 g, 54,6 mmol) en MeCN (273 ml) se le añadió dibromotrietilfosforano (34,6 g, 82,0 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 3 h y después se calentó a 80 °C durante 42 h.. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 220 g (5-EtOAc 15 %/hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 15 %/hexanos, 10 min; EtOAc 15-50 %/hexanos, 15 min gradiente; EtOAc 50 % /hexanos, 15 min; EtOAc 50-100 %/hexanos, 5 min de gradiente; EtOAc 100 % , 5 min; 100 ml/min de elución; detección a 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (9,7 g, 54 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (dd, J = 8.78, 12.05 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.08 (d, J = 14.05 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 14.05 Hz, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 1.95, 14.18 Hz, 1H), 1.52 - 1.65 (m, 3H), 1.28 - 1.48 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

Intermedio 12

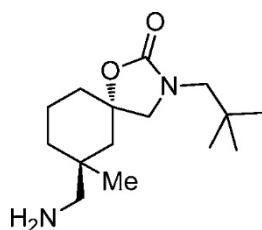
7- (azidometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



A una solución de 7- (bromometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (11,3 g, 34,1 mmol) en DMSO (171 ml) se le añadió azida de sodio (2,89 g, 44,4 mmol). El matraz de reacción se colocó detrás de un escudo antiexplosiones y se calentó a 80 °C durante 4 días. La temperatura se aumentó hasta 100 °C. Después de 16 h, a la reacción se le añadió azida de sodio adicional (0,665 g, 10,23 mmol). Después de 19 h, la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua (300 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 300 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 400 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (10,0 g, 95 % de rendimiento bruto) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,33 (q, J = 8,53 Hz, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,06 (d, J = 14,00 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 14,05 Hz, 1 H), 1,96-2,05 (m , 1 H), 1,83-1,96 (m, 1 H), 1,69 (dt, J = 2,04, 14,24 Hz, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,47 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,26-1,44 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Intermedio 13

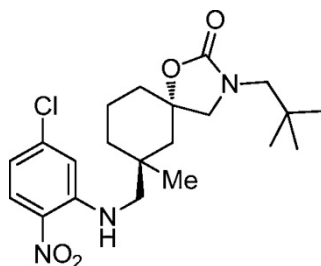
7- (aminometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



5 A una solución de color verde claro a 0 °C de 7- (azidometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (10,0 g, 34,0 mmol) y níquel (II) hexahidrato de cloruro (8,07 g, 34,0 mmol) en MeOH (226 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,93 g, 51,0 mmol) en seis partes. La reacción pasó rápidamente a ser de color negro y se dejó en agitación a 0 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre NaOH 1 N (350 ml) y EtOAc (350 ml). Se filtró la mezcla bifásica a través de Celite y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título (8,65 g, 90 % de rendimiento bruto) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,33 (dd, J = 8,53, 13,80 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 1,99 (dt, J = 1,76, 13,55 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 3,48, 13,87 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,57 (dt, J = 4,11, 13,87 Hz, 1H), 1,29-1,47 (m, 3H), 1,15 a 1,28 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Intermedio 14

7-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



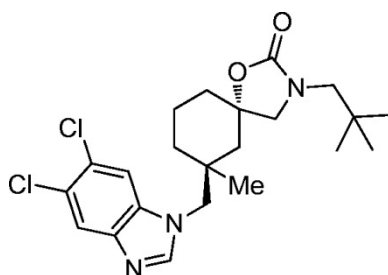
15 Una solución que contiene ácido 7- (aminometil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (0,100 g, 0,373 mmol) en MeCN (5 ml) se trató con 4-cloro-2-fluoro-nitrobenceno (0,065 g, 0,373 mmol) y carbonato de potasio (0,077 g, 0,559 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. Se le añadió más 4-cloro-2-fluoro-nitrobenceno (0,020 g, 0,114 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 h adicionales. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró para la purificación en una columna de gel de sílice de 40 g (EtOAc 0-100 % /hexanos, 25 min de gradiente; 40 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,175 g, 100 % de rendimiento). MS (m/z) 424.1 (M+H⁺).

7-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

25 Una solución que contiene 7-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (0,100 g, 0,236 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con hierro (malla de 325) (0,132 g, 2,36 mmol) seguido de ácido fórmico (0,090 ml, 2,359 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,261 ml, 2,359 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 18 h. El análisis LCMS indicó una conversión parcial en el producto deseado. Se añadió de manera adicional hierro (0,100 g, 1,79 mmol), ácido fórmico (0,200 ml, 5,22 mmol), y ortoformiato de trimetilo (0,500 ml, 4,53 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta TA y se filtró a través de papel de filtro. Los sólidos recogidos se lavaron con MeOH, y los lavados combinados de MeOH y el filtrado concentraron. El producto en bruto se purificó usando una columna de HPLC de fase inversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 14 minutos; 40 ml /min de caudal con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 10 a 90 % de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,071 g, 52 % de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (br. s., 1H), 7,89 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,63, 8,66 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,26 - 3,40 (m, 1H), 3,06 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 2,05 (br. s., 1H), 1,79 - 1,99 (m, 2H), 1,69 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,58 (br. s., 1H), 1,42 (d, J = 13,80 Hz, 1H), 1,28 - 1,37 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). MS (m/z) 404.2 (M+H⁺).

Ejemplo 19

7-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona



5 Una solución a TA que contiene el intermedio 11 (0,050 g, 0,150 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con 5,6-diclorobencimidazol (0,028 g, 0,150 mmol) y carbonato de potasio (0,021 g, 0,150 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y a continuación se calentó a 130 °C. Se le añadió una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y la reacción se agitó a 130 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de una frita, y se concentró. El producto en bruto se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 14 minutos; 40 ml/min de caudal/ con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 10 a 90% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,038 g, 43 % de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H 400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.52 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 2H), 3.33 (dd, J = 8.78, 23.59 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 14.05, 50.70 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 1.79 - 1.98 (m, 2H), 1.54 - 1.75 (m, 2H), 1.39 (d, J = 13.80 Hz, 2H), 1.28 - 1.35 (m, 1 H), 1.26 (s, 3H), 0.95 (s, 9H). MS (m/z) 438.2 (M+H⁺).

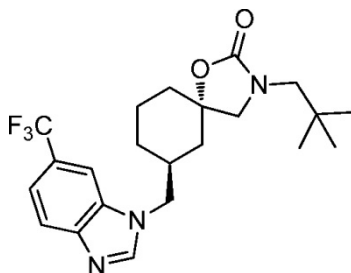
10

Los siguientes compuestos se prepararon usando el intermedio 11 y el requisito de bencimidazol sustituido de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para la conversión del intermedio 11 con el ejemplo 19. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

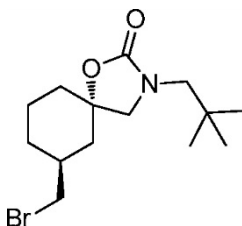
15

Ej	Nombre	Estructura	EM (m/z)
20	7-((5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona		406.2 (M+H ⁺)
21	7-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona		430.4 (M+H ⁺)
22	7-((5,6-dimetil-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona		398.3 (M+H ⁺)

Ejemplo 23

3-neopentil-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

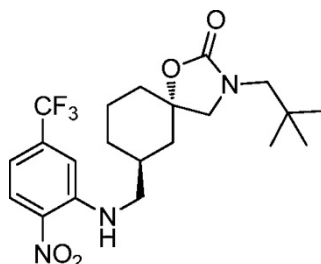
Intermedio 15

7-(bromometil)-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

5

El intermedio 15 se sintetizó a partir del intermedio 8 usando una secuencia sintética análoga a la utilizada para la síntesis del intermedio 11. MS (m/z) 318.1 (M⁺).

Intermedio 16

3-neopentil-7-(((2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

10

Una solución que contiene 2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (0,777 g, 3,77 mmol) y 7-(bromometil)-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (1,00 g, 3,14 mmol) en DMF (15 ml) se trató con carbonato de cesio (3,07 g, 9,43 mmol) y se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 120 g (EtOAc 10-60 %/hexanos; 65 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,260 g, 19 % de rendimiento). MS (m/z) 444.2 (M+H⁺).

15

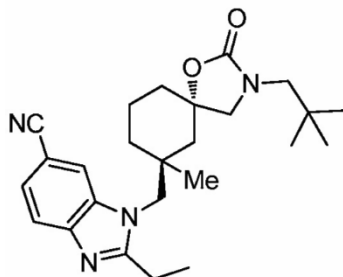
3-neopentil-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

Una solución de 3-neopentil-7-(((2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (0,260 g, 0,586 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó a través de un reactor de hidrogenación H-Cube[®] (1 ml/min, 25 °C, 10 bar H₂ de presión) con un cartucho Pd/C de 100 mm. La reacción se controló por LCMS y se concentró hasta la desaparición del material de partida para dar 0,190 g de diamina en bruto. La diamina en bruto se disolvió en ortoformiato de trimetilo (5,0 ml, 45,7 mmol) y ácido fórmico (0,018 ml, 0,460 mmol), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se concentró, y el material en bruto se repartió entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 16 minutos; 50 ml/min de caudal con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 20 a 60 % de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,136 g, 52 % de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 6,84 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 9,03, 27,34 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 1,71 Hz, 2H), 2,11 a 2,23 (m, 1H), 1,80 (d, J = 13,67 Hz, 2H), 1,61 (br. s., 1H), 1,54 (d, J = 12,70 Hz, 1H), 1,45 (br. s., 2H), 1,34 (t, J = 13,06 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 0,83 (s, 9H). MS (m/z) 424.3 (M+H⁺).

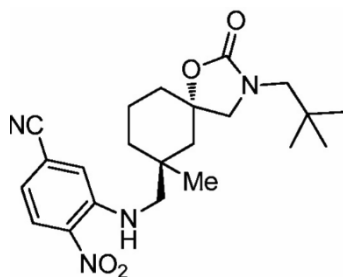
20

25

30

Ejemplo 242-etil-1-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

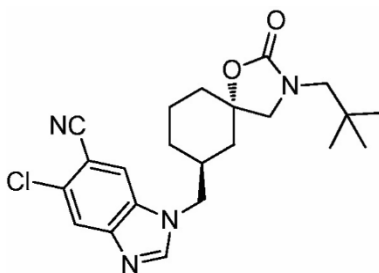
Intermedio 17

5 3-(((7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

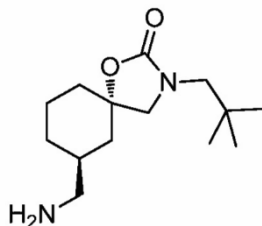
10 A una solución de color amarillo que contiene intermedio 13 (0,500 g, 1,86 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,309 g, 1,86 mmol) en MeCN (12,4 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,386 g, 2,79 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 h. La reacción se filtró a través de una frita. El filtrado se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g (EtOAc 5-30 %/hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 30 %/hexanos, 5 min; 30 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,690 g, 85% de rendimiento) como un aceite naranja. MS (m/z) 415.1 (M+H⁺).

2-etil-1-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

15 A una solución de color naranja que contiene 3-(((7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (0,100 g, 0,241 mmol) en 1-propanol (2,41 ml) se le añadió hierro, (malla de 325) (0,135 g, 2,41 mmol), ortopropionato de trimetilo (0,324 g, 2,41 mmol) y ácido propiónico (0,179 g, 2,41 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a TA. La reacción se diluyó con MeCN (2 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc CR de 25 mm con una membrana de 0,2 µm de PTFE. La solución filtrada se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 25-55% de disolvente A más de 15 min; 25 ml/min de elución; 220 de detección nm) para dar el compuesto del título (0,092 g, 69 % de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br. s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,69 -. 7,79 (m, 1 H), 4,08 (s, 2H), 3,32 (dd, J = 8,78, 35,39 Hz, 2H), 3,01 (dd, J = 14,05, 43,42 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 13,55 Hz, 1H), 1,85-1,99 (m, J = 12,55 Hz, 2H), 1,48-1,77 (m, 5H), 1,20-1,44 (m, 8H), 0,96 (s, 9H). MS (m/z) 423.3 (M+H⁺).

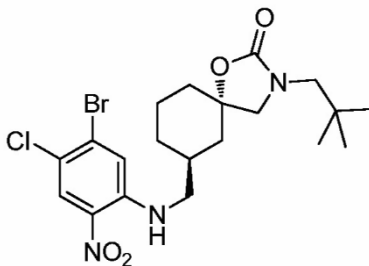
25 **Ejemplo 25**5-cloro-1-((3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Intermedio 18

7-(aminometil)-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

5 El intermedio 18 se sintetizó a partir del intermedio 5 usando la misma secuencia sintética que se describe para la síntesis del intermedio 13 sin la etapa de alquilación con éster enolato descrita en la síntesis del intermedio 9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 2H), 3.01 (d, $J = 1.25$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 5.77$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 1.60 - 1.94 (m, 5H), 1.37 (td, $J = 4.89, 13.36$ Hz, 1 H), 1.14 (t, $J = 12.80$ Hz, 1 H), 0.97 (s, 9H).

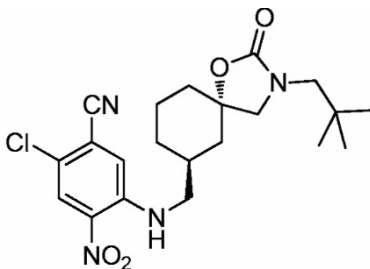
Intermedio 19

7-(((5-bromo-4-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

10 Una suspensión a TA de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,600 g, 2,36 mmol) en MeCN (8 ml) se trató con ácido 7-(aminometil)-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (0,400 g, 1,57 mmol) y carbonato de potasio (0,543 g, 3,93 mmol). Se agitó la reacción durante 18 h y los sólidos se eliminaron por filtrado y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g (DCM0-100 %/hexanos, 20 min de gradiente; DCM 100 % , 15 min; 40 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,340 g, 44 % de rendimiento) como un sólido de color naranja. MS (m/z) 488.1, 490.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Intermedio 20

2-cloro-5-(((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino) -4-nitrobenzonitrilo

20 Una suspensión que contiene 7-(((5-bromo-4-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (0,260 g, 0,532 mmol) y cobre (I) cianuro (0,333 g, 3,72 mmol) en DMF (2 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 180 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con una solución de salmuera, y se agitó durante 20 min. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice de 24 g (EtOAc 0-75 %/hexanos, 15 min de gradiente; EtOAc 75 %/hexanos, 10 min; 35 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja. MS (m/z) 435.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

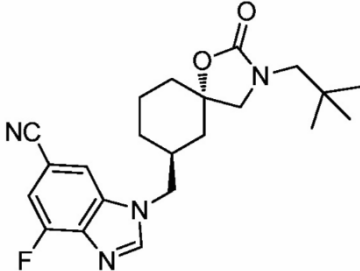
25

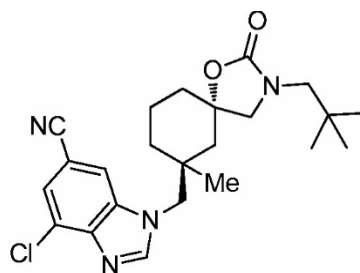
5-cloro-1-((3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

30 Una suspensión de 2-cloro-5-(((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino) -4-nitrobenzonitrilo

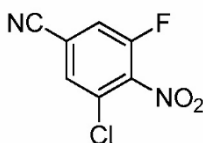
- (0,236 g, 0,543 mmol), hierro (malla de 325) (0,152 g, 2,71 mmol), y cloruro de amonio (0,015 g, 0,271 mmol) en EtOH (3 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 75 °C durante 45 min. La reacción se enfrió hasta TA y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El Celite se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se repartieron entre EtOAc y la solución saturada de bicarbonato de sodio y NaOH 1 N (1:1). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta lograr una espuma púrpura. Este residuo se disolvió en ácido fórmico (0,060 ml, 1,56 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,72 ml, 15,6 mmol). Se agitó la solución resultante a TA durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción y se redisolvió en EtOAc. Se lavó la solución orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se concentró. El producto en bruto se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 16 minutos; 50 ml/min de caudal con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 30 a 70% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,125 g, 57% de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 4,07 (ddd, J = 7,53, 14,56, 24,85 Hz, 2H), 3,36 (dd, J = 8,53, 24,09 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 14,31, 32,37 Hz, 2H), 2,37-2,52 (m, 1 H), 2,03 (d, J = 16,81 Hz, 1 H), 1,94 (dd, J = 2,01, 12,80 Hz, 1 H), 1,64-1,82 (m, 3H), 1,31-1,44 (m, 1 H), 1,22 (t, J = 12,80 Hz, 1H), 0,98-1,11 (m, 1 H), 0,95 (s, 9 HORAS). MS (m/z) 415.2 (M+H⁺).
- 15 Los siguientes compuestos se prepararon usando el intermedio 15 y el requisito de bencimidazol sustituido de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para la conversión del intermedio 15 con el ejemplo 25. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej	Nombre	Estructura	EM (m/z)
26	4-cloro-1-((-3-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		459,2 (M+H ⁺)
27	1-((-3-((4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		437,3 (M+H)
28	1-((-3-(2-metilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		381,3 (M+H)
29	5-fluoro-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		399,2 (M+H ⁺)

30	4-fluoro-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		399,2 (M+H ⁺)
----	---	--	------------------------------

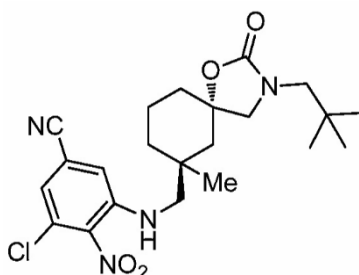
Ejemplo 314-cloro-1-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Intermedio 21

5 3-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo

Se calentó a 60 °C perborato de sodio tetrahidrato (131 g, 851 mmol) en ácido acético (200 ml). Se le añadió una solución de 4-amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (29,0 g, 170 mmol) en ácido acético (500 ml) gota a gota, y la reacción resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. Un análisis LCMS indicó una conversión de -50%. Se le añadió más perborato de sodio tetrahidrato (14,4 g, 93,6 mmol), y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h seguido de otra adición de perborato de sodio tetrahidrato (70,0 g, 455 mmol). Se agitó la reacción a 80 °C durante 5 h y después a TA durante 2 d. La reacción se vertió en agua con hielo, y el producto se extrajo en EtOAc. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Finalmente, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a la mitad del volumen. La adición de agua da como resultado la precipitación del producto deseado, que se recogió en una frita, se lavó con agua y se secó al vacío para dar un sólido de color naranja (27,5 g, 81 % de rendimiento bruto). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, 1 H).

Intermedio 22

3-cloro-5-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

20 A una solución a TA que contiene intermedio 13 (0,100 g, 0,373 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,090 g, 0,447 mmol) en MeCN (4,97 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,103 g, 0,745 mmol). Después de agitar durante 17 h, la reacción se trató con más 3-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,030 g, 0,149 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita, y el filtrado se concentró sobre Florisil para la

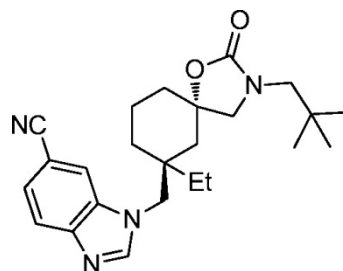
purificación en una columna de gel de sílice de 12 g (EtOAc0-30 %/hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 30 %/hexanos, 5 min; 30 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,137 g, 78 % de rendimiento) como un sólido de color naranja. MS (m/z) 449.1 (M+H⁺).

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

- 5 A una suspensión de color naranja que contiene 3-cloro-5-((-7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (0,132 g, 0,294 mmol) en MeOH (5,44 ml) se añadió hierro (malla de 325) (0,164 g, 2,94 mmol), ortoformiato de trimetilo (0,325 ml, 2,94 mmol) y ácido fórmico (0,113 ml, 2,94 mmol). Se agitó la solución resultante a 65 °C durante 26 h. Se le añadió ortoformiato de trimetilo adicional (0,325 ml, 2,94 mmol) y ácido fórmico (0,113 ml, 2,94 mmol), y la agitación se continuó a 65 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró. El residuo resultante se suspendió en MeCN (2 ml) y DMSO (4 ml) y se filtró a través de un embudo Hirsch para eliminar cualquier resto de sólidos. El filtrado se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 14 minutos; 25 ml/min de caudal con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 40-90% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,101 g, 62 % de rendimiento) como una sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.29 (dd, J = 9.03, 20.33 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.80 (d, J = 13.55 Hz, 1H), 1.49 - 1.74 (m, 4H), 1.22 - 1.48 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H). MS (m/z) 429.2 (M+H⁺).

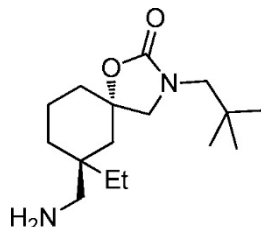
Ejemplo 32

1-((-7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



20 Intermedio 23

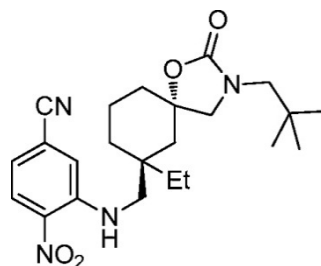
7-(aminometil)-7-etil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona



- 25 El intermedio 23 se sintetizó a partir del intermedio 8 usando la misma secuencia de síntesis que se describe para la síntesis del intermedio 13. La alquilación con éster enolato requerida para el intermedio 23, destacada anteriormente en la síntesis del intermedio 9, usó yodoetano. NS (m/z) 283.3 (M+H⁺).

Intermedio 24

3-((-7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo



- 30 A una solución de color amarillo que contiene ácido 7-(aminometil)-7-etil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (0,195 g, 0,690 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,126 g, 0,760 mmol) en MeCN (6,90 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,191 g, 1,381 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 16 h. La reacción se filtró a través de

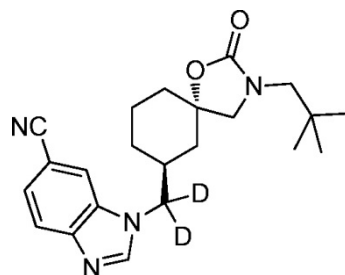
una frita, y el filtrado se concentró sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice 12 g (EtOAc 5-25 %/hexanos, 30 min de gradiente; 25-EtOAc 55 %/hexanos, 5 min de gradiente; 30 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,232 g, 75% de rendimiento) como un sólido de color naranja. MS (m/z) 429.2 (M+H⁺).

5 1-((-7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución de color naranja que contiene 3-(((7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (0,125 g, 0,292 mmol) en MeOH (2,48 ml) se le añadió hierro(malla de 325) (0,163 g, 2,92 mmol), ortoformiato de trimetilo (0,322 ml, 2,92 mmol) y ácido fórmico (0,112 ml, 2,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 21 h. Se añadió más ortoformiato de trimetilo (0,322 ml, 2,92 mmol) y ácido fórmico (0,112 ml, 2,92 mmol), y la reacción se agitó a 65 °C durante otras 4 h. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con MeCN (2 ml), y se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Acrodisc CR con membrana de PTFE de 0,2 µm. La solución filtrada se purificó por columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 15 min; 25 ml/min de elución; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 30 a 60% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,139 g, 88% de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,85 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2H), 3,31 (dd, J = 8,78, 22,84 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 14,31, 38,15 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 3H), 1.10 a 1.29 (m, 3H), 1,06 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H) .; MS (m/z) 409,2 (M + H⁺).

Ejemplo 33

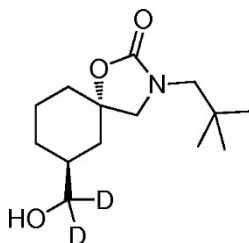
1-[[3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d2



20

Intermedio 25

3-(2,2-dimetilpropil)-7-(hidroximetil)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-d2

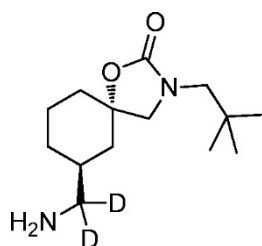


Una -solución a 78 °C que contiene el intermedio 8 (1,00 g, 3,53 mmol) en THF (13,8 ml) se trató con deuterio de litio y aluminio 1 M en THF (3,88 ml, 3,88 mmol) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la reacción se inactivó con HCl 1 N (30 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 12 g (EtOAc 5-35 %/hexanos, 30 min de gradiente; EtOAc 35 %/hexanos, 5 min; EtOAc35-50 % /hexanos, 7 min gradiente; -EtOAc 50-100 %/hexanos, 3 min de gradiente; EtOAc 100 %, 5 min; 30 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,350 g, 37% de rendimiento) como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,36 (s, 2H), 3,01 (d, J = 2,26 Hz, 2H), 1,95-2,12 (m, 3H), 1,67-1,87 (m, 3H), 1,38 (td, J = 4,89, 13,24 Hz, 1 H), 1,23 (t, 1 H), 0,98-1,07 (m, 1 H), 0,97 (s, 9H) .; MS (m/z) 258,2 (M + H⁺).

30

Intermedio 26

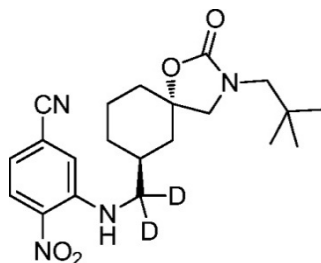
35 7-(aminometil)-3-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-d2



El intermedio 26 se sintetizó a partir del intermedio 25 usando la misma secuencia de síntesis descrita para la conversión del intermedio 10 al intermedio 13 para dar el compuesto del título (0,215 g, 75% de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 2H), 3.01 (d, $J = 2.01$ Hz, 2H), 1.94 - 2.10 (m, 2H), 1.63 - 1.90 (m, 4H), 1.37 (td, $J = 5.02, 13.30$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 12.67$ Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.91 (m, 1H).; MS (m/z) 257.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio 27

3-((3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]dec-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo-d2



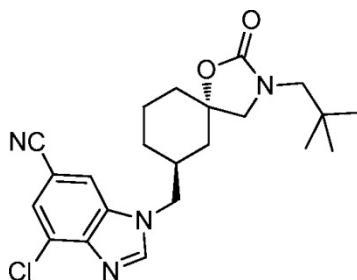
A una solución a TA que contiene 7- (aminometil)-3- (2,2-dimetilpropil)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-d2 (0,210 g, 0,819 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,136 g, 0,819 mmol) en MeCN (5,46 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,226 g, 1,64 mmol). Se agitó la reacción durante 16 h. Se inactivó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo el producto en EtOAc (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (0,270 g, 78 % de rendimiento bruto). MS (m/z) 403.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-([3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d2

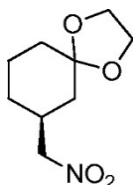
A una suspensión de color naranja/negro que contiene 3-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo-d2 (0,270 g, 0,671 mmol) y paladio sobre carbono, 10 % (0,054 g, 0,507 mmol) en MeOH (5,71 ml) se le añadió formiato de amonio (0,423 g, 6,71 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C. Después de 30 min, ortoformiato de trimetilo (0,742 ml, 6,71 mmol) y ácido fórmico (0,257 ml, 6,71 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, y el calentamiento se continuó durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. El Celite se aclaró con EtOAc (3 x 10 ml), y los filtrados combinados se concentraron. El sólido en bruto se repartió entre EtOAc (15 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 4 g (MeOH 0-3 %/DCM, 30 min de gradiente; MeOH 3-5 %/DCM, 5 min gradiente; 5% MeOH/DCM, 15 min; 18 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,189 g, 70% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.53$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.56 (dd, $J = 1.51, 8.53$ Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 8.53, 23.09$ Hz, 2H), 2.99 (dd, $J = 14.05, 33.13$ Hz, 2H), 2.39 - 2.51 (m, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 2H), 1.66 - 1.82 (m, 3H), 1.37 (td, $J = 5.27, 13.05$ Hz, 1 H), 1.22 (t, $J = 12.80$ Hz, 1 H), 1.09 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).; MS (m/z) 383.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 34

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

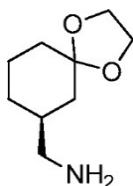


Intermedio 28

(S)-7-(nitrometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

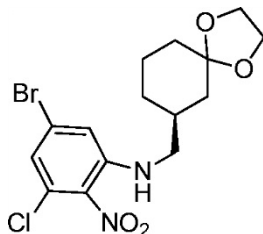
5 La (S)-3-(nitrometil)ciclohexanona se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general que se encuentra en Mei, K.; et al Org. Lett. 2009, 11, 2864 - 2867. Una a TA solución que contiene (3S)-3-(nitrometil)ciclohexanona (64,6 g, 411 mmol) y etilenglicol (68,8 ml, 1,233 mmol) en THF (741 ml) se trató con HCl (12,5 ml, 411 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 h se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en Et₂O y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas acuosas combinadas se lavaron con Et₂O. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó en dos columnas de gel de sílice de 330 g (-EtOAc 0-35%/hexanos, 35 min de gradiente; 100 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (27,7 g, 34 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,29 (dd, J = 7,03, 11,80 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 3,01 Hz, 4H), 2,44-2,57 (m, J = 3,51, 7,26, 7,26, 11,18, 14,95 Hz, 1 H), 1,68-1,83 (m, 4H), 1,54-1,68 (m, 1 H), 1,42-1,53 (m, 1 H), 1,34 (t, J = 12,17 Hz, 1 H), 1,09 (ddd, J = 3,76, 12,80, 24,59 Hz, 1 H). MS (m/z) 202.1 (M+H⁺).

Intermedio 29

(S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilmetanamina

20 Una solución de (S)-7-(nitrometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (5,00 g, 24,9 mmol) en EtOH (150 ml) en una botella Parr de 1000 ml se purgó con nitrógeno antes de añadir Pd/C (1,32 g, 1,24 mmol) en una parte en una atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se evacuó, se cargó con hidrógeno (362,3 kPa), y se agitó durante 19 h en el agitador Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite bajo una corriente de nitrógeno, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título bruto (4,37 g, 103% de rendimiento bruto) que se usó sin purificación adicional.

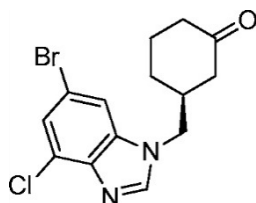
25 Intermedio 30

(S)-N-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilmetil)-5-bromo-3-cloro-2-nitroanilina

30 A una solución a TA que contiene (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilmetanamina (4,3 g, 25,1 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió 5-bromo-1-cloro-3-fluoro-2-nitrobenzoceno (6,39 g, 25,1 mmol) y carbonato de potasio (5,21 g, 37,7 mmol). Después de agitar durante 21 h la reacción se filtró a través de una fritilla, y el filtrado se concentró sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 120 g (MeOH 0-1%/DCM, 30 min de gradiente; 85 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (8,48 g, 79 % de rendimiento). MS (m/z) 405.0, 407.0 (M+H⁺).

Intermedio 31

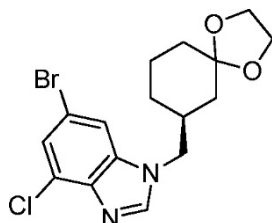
35 (S)-3-((4-cloro-1H-benzo-6-bromo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexanona



A una suspensión de color naranja que contiene (S) -N- (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetil)-5-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (8,48 g, 20,9 mmol) en MeOH (142 ml) se le añadió agua (35,6 ml), hierro (malla de 325) (5,84 g, 104 mmol), y cloruro de amonio (0,559 g, 10,5 mmol). Se agitó la suspensión a 65 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta TA y se trató con ortoformiato de trimetilo (23,1 ml, 209 mmol) y ácido fórmico (8,02 ml, 209 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 19 h. Se añadió más ortoformiato de trimetilo (23,1 ml, 209 mmol) y ácido fórmico (8,02 ml, 209 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 23 h y después a 60 °C durante 2 h. La reacción se trató con ortoformiato de trimetilo adicional (11,6 ml, 105 mmol) y ácido fórmico (4,01 ml, 402 mmol). Se continuó agitando a 60 °C durante 6h mientras se añadieron el ortoformiato de trimetilo (23,1 ml, 209 mmol) y el ácido fórmico (8,02 ml, 209 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 18 h y a continuación se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOAc (3 x 100 ml), y los filtrados combinados se concentraron. El material en bruto se repartió entre NaOH 2N (250 ml) y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 250 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 120 g (MeOH 0-2 %/DCM, 25 min de gradiente; de MeOH 2-10 %/DCM, gradiente de 5 min; 85 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar una mezcla 1:1 de compuesto del título cetona y cetal de etilenglicol (5,28 g, 74%) como una espuma de color naranja. Esta mezcla se usó sin ninguna purificación adicional. MS (m/z) 343.0 (cetona), 385.7 (cetal) (M+H⁺).

Intermedio 32

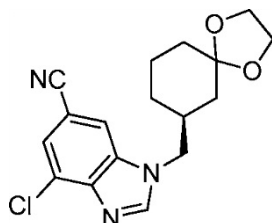
(S) -1- (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetil)-6-bromo-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol



A una solución a TA de color marrón que contiene una mezcla de 6-bromo-4-cloro-1-[(7S) -1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ilmetil]-1H-benzimidazol (8,06 g, 20,90 mmol) y (3S) -3-[(6-bromo-4-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]ciclohexanona (7,14 g, 20,90 mmol) en THF (135 ml) se añadió etilenglicol (3,50 ml, 62,7 mmol) y HCl, 4 N en 1,4-dioxano (1,045 ml, 4,18 mmol). Después de agitar durante 210 min, se añadió NaOH 2 N (200 ml) a la reacción, y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 150 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 120 g (MeOH 0-2,5 %/DCM, gradiente de 40 min; MeOH 2,5 %/DCM, 5 min; 85 ml/elución min; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título 5,14 g, 61% de rendimiento) como una espuma de color naranja. MS (m/z) 385.0, 387.0 (M+H⁺).

Intermedio 33

(S) -1- (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

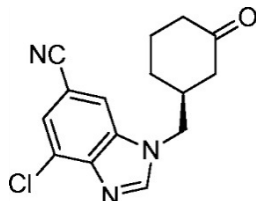


A una solución de color naranja de (S) -1- (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetil)-6-bromo-4-cloro-1 H-benzo[d]imidazol (1,71 g, 4,43 mmol) en NMP (12,67 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (1,99 g, 22,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 180 °C en el microondas durante 2 h. La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con salmuera (200 ml). Después de agitar durante 10 min la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), y los filtrados combinados se ajustaron a pH 13 con NaOH 2 N. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con EtOAc (200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 400 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color naranja oscuro que se usó sin purificación. El análisis LCMS indica que el producto en bruto es una mezcla del compuesto del título y la cetona

correspondiente. MS (m/z) 288.1 (cetona), 332.1 (compuesto del título) (M+H⁺).

Intermedio 34

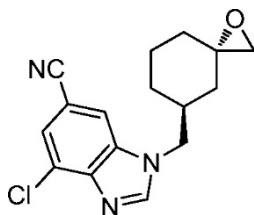
(S) -4-cloro-1-((3-oxociclohexil)metil)-1H-benzor[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 5 A una solución de color naranja que contiene una mezcla de 4-cloro-1-[(7 S) -1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (4,41 g, 13,3 mmol) y 4-cloro-1-[(1S) -3-oxociclohexil]metil}-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (3,83 g, 13,3 mmol) en acetona (46,6 ml), se le añadió HCl 2 N en agua (20,0 ml, 39,9 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 15 h y se concentró. El residuo se suspendió en NaOH 2 N y se extrajo en EtOAc (3 x 75 ml) mientras se mantenía un pH acuoso de 13. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 80 g (MeOH 0-5 %/DCM, 35 min de gradiente; MeOH 5 %/DCM, 5 min; MeOH 5-10 %/DCM, 25 min de gradiente; MeOH 10 %/DCM, 15 min; 60 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título y el bromuro de análogo (1,15 g, 27% de rendimiento, a 2 pasos) como un sólido de color naranja. MS (m/z) 288.1 (M+H⁺).

Intermedio 35

- 15 1-((3S, 5S) -1-oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

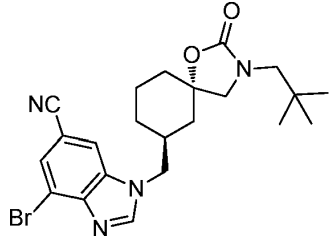
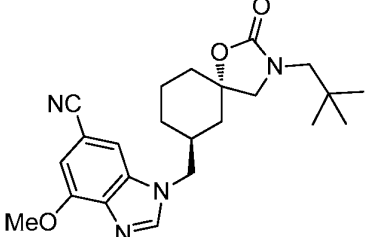
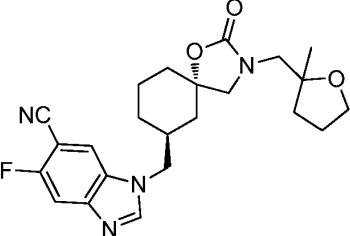
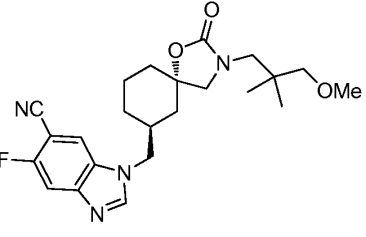
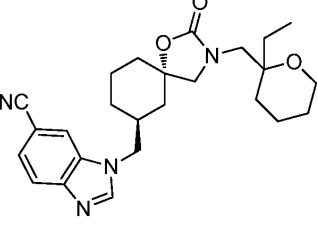


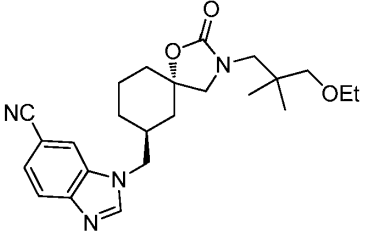
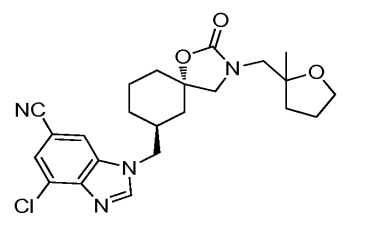
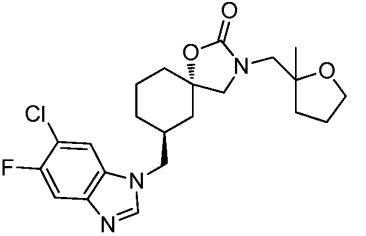
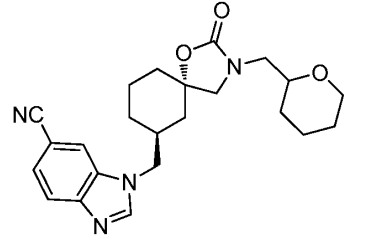
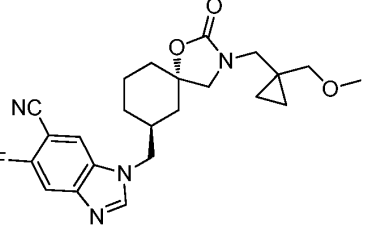
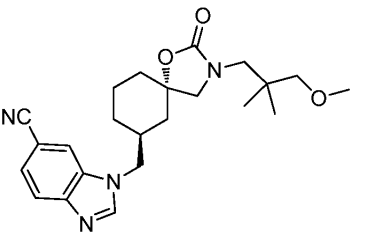
- 20 A una solución de color amarillo de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,31 g, 5,97 mmol) en DMSO (31,8 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA se le añadió hidruro de sodio (0,239 g, 5,97 mmol). El color desapareció y se produjo burbujeo. Se continuó la agitación a TA durante 30 min, y luego se le añadió lentamente una solución que contiene una mezcla de 4-cloro-1-[(1S) -3-oxociclohexil]metil}-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (1,15 g, 3,98 mmol) y (3S) -3-[(6-bromo-4-cloro-1H-bencimidazol-1-il)metil]ciclohexanona (1,36 g, 3,98 mmol) disuelto en DMSO (7,96 ml). Después de agitar 16 h, se le añadió la solución de salmuera (25 ml) seguido de NaOH 2 N (25 ml) a pH 13. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron sobre Florisil para la purificación en una columna de gel de sílice de 12 g (MeOH 0-2 %/DCM, gradiente de 20 min; 30 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,735 g, 55 de rendimiento). MS (m/z) 302.1 (M+H⁺).

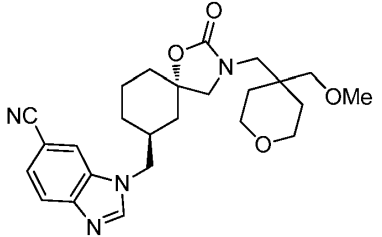
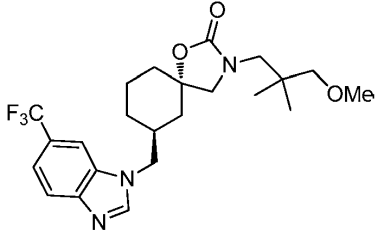
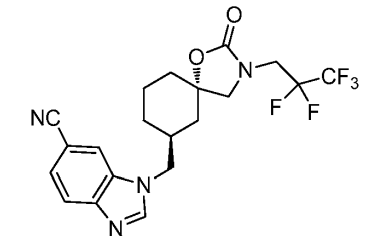
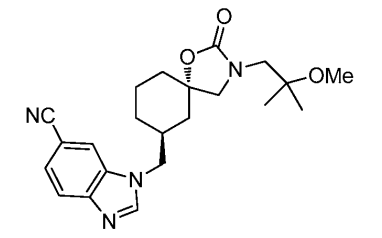
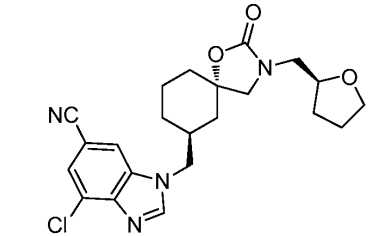
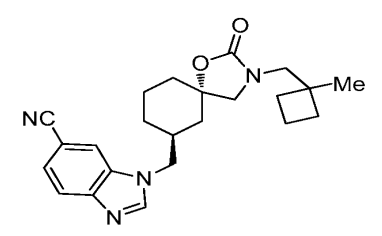
4-cloro-1-(((5S,7S)-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1 H- benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

- 30 A una solución de color naranja de 1-((3S, 5S) -1-oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,732 g, 2,18 mmol) en MeOH (14,6 ml) en un vial de microondas 20 ml se le añadió neopentilamina (0,571 g, 6,55 mmol). El vial de microondas se tapó herméticamente y se calentó a 110 °C detrás de un escudo antiexplosiones. Después de agitar durante 18 h, la reacción se enfrió hasta TA antes de que retirar la tapa de forma segura, y la reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (14,6 ml), y la solución resultante se trató con CDI (1,77 g, 10,9 mmol). Se agitó la reacción a 120 °C durante 17 h. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Acrodisc CR con membrana de PTFE de 0,2 µm. La solución se purificó por columna de HPLC de fase reversa (Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 15 min; 25 ml/min de elución; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 30 a 70% de disolvente A) para dar el compuesto del título con algunas impurezas. Los sólidos recogidos se cargaron en Florisil y se purificaron en una columna de gel de sílice de 40 g (MeOH 0-2 %/DCM, gradiente de 20 min; MeOH 2 %/DCM, 5 min; 40 ml/min de elución; detección a 254 nm) para dar el compuesto del título (0,315 g, 33% de rendimiento) como una espuma blanca. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 1,25 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 1,25 Hz, 1 H), 4,09 (ddd, J = 7,53, 14,56, 25,35 Hz, 2H), 3,36 (dd, J = 8,53, 23,59 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 14,05, 31,87 Hz, 2H), 2,38-2,53 (m, 1 H), 2,01 (d, J = 2,01, 14,05 Hz, 1H), 1,90-1,99 (m, J = 10,79, 12,80 Hz, 1 H), 1,64-1,81 (m, 3H), 1,31-1,43 (m, 1 H), 1,21 (t, J = 12,80 Hz, 1H), 0,98-1,10 (m, 1 H), 0,95 (s, 9H) .; MS (m/z) 415,1 (M + H⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon usando el intermedio 29, ya sea racémico u ópticamente puro y el requisito de 2-fluoronitrobenzoceno sustituido de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 34. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

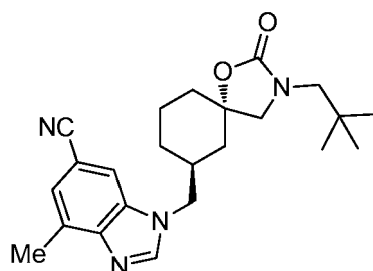
Ej	Nombre	Estructura	EM (m/z)
35	4-bromo-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		459,1, 460,1 (M+H)
36	4-metoxi-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1-H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		411.2 (M+H ⁺)
37	5-fluoro-1-((-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		427.3 (M+H ⁺)
38	5-fluoro-1-((-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		429.3 (M+H ⁺)
39	1-(((5 S, 7 S)-3-((2-etiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		437.2 (M+H ⁺)

40	1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		425.2 (M+H ⁺)
41	4-cloro-1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		443.2 (M+H ⁺)
42	7-((6-cloro-5-fluoro-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona		436.1 (M+H ⁺)
43	1-(((5 S, 7 S)-2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		409.1 (M+H ⁺)
44	-1 5-fluoro-((-3-((1- (metoximetil) ciclopropil) se reunió hil)-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		427.2 (M+H ⁺)
45	1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		411.2 (M+H ⁺)

46	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-((4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		453.2 (M+H ⁺)
47	(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona		454.2 (M+H ⁺)
48	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		443.1 (M+H ⁺)
49	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		397.2 (M+H ⁺)
50	4-cloro-1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-oxo-3-(((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		429.2 (M+H ⁺)
51	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-((1-metilciclobutil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		393.2 (M+H ⁺)

52	1-[[[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d2		383,2 (M+H ⁺)
53	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-(2,2-dimetilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		395,2 (M+H ⁺)
54	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-2-metilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		381,2 (M+H ⁺)
55	1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-(ciclopentilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo		393,2 (M+H ⁺)

Ejemplo 56

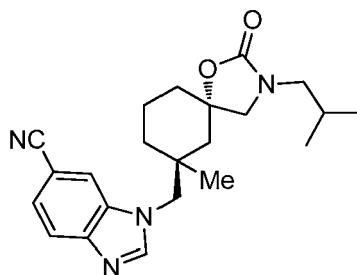
4-metil-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

- 5 4-bromo-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,100 g ,
0,218 mmol) se disolvió en THF (1,00 ml) y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,503 g, 0,044 mmol)
seguido de dimetilcinc (1,09 ml, 2,18 mmol). La adición de dimetilcinc resultó en una reacción exotérmica con
desprendimiento de gas y un cambio de color de color marrón-amarillo a amarillo brillante. La mezcla de reacción se
purgó con nitrógeno y se tapó. La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se volvió
de color marrón oscuro en el transcurso de la reacción. La mezcla se inactivó con una solución ac. de cloruro de
10 amonio y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron
sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna de HPLC de fase reversa
(Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 15 min; 50 ml/min de elución; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente
B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 35 a 69% de disolvente A) para dar el compuesto del título (0,035 g, 31% de

rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (br. s., 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,21 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,31 (dd, $J = 8,78, 18,57$ Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,6 a 2,21 (m, 1 H), 1,81 (d, $J = 11,04$ Hz, 1 H), 1,73 (d, $J = 13,80$ Hz, 1 H), 1,40-1,58 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 1 H), 0,95-1,08 (m, 1 H), 0,83 (s, 9H). MS (m/z) 395.2 (M+H $^+$).

5 Ejemplo 57:

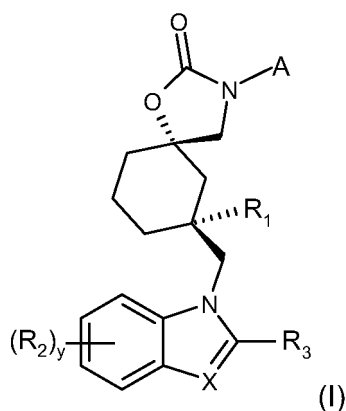
1-[(5S,7S)-7-metil-3-(2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il 1metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



Se disolvió el intermedio 3 (100 mg, 0,355 mmol) y amina de isobutilo (130 mg, 1,777 mmol) en metanol (4 ml) y se calentó a 120 °C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta TA, se concentró y codestiló con DCM para dar un aceite incoloro. El producto en bruto se redisolvió en 1,4-dioxano (4,00 ml) y se añadió carbonildiimidazol (57,6 mg, 0,355 mg). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el residuo se purificó usando una columna de HPLC de fase reversa (columna Sunfire Prep C18) (30 x 150 mm); ciclo de 16 min ; 50 ml/min de caudal con dilución a columna; disolvente A: MeCN/TFA 0,1 %, disolvente B: agua/TFA 0,1 %, gradiente: 20 a 60% de disolvente A) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 68,6% de rendimiento) como la sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 9,28 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,24 a 3,29 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). MS (m/z) 381.0 (M+H $^+$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que

- 5 R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2OH , CH_2-O-CH_3 , CH_2OCH_2Ph , CH_2CN , CN , halo o $C(O)OCH_3$;
 R_2 es independientemente hidrógeno, CN , CF_3 , halo, 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, halo o alquilo C_{1-3} ;
 X es CR_4 o N ;
- 10 A es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:
halo, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $Si(CH_3)_3$, CN , $C\equiv CH$, alquilo OC_{1-3} , SME , CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , $C(O)OR_c$, $C(O)(NR_dR_e)$, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, o oxotetrahidropirrolilo;
en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiranilo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ;
o A es cicloalquilo C_{5-6} sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-3} ;
- 15 o A es $(CHR_f)_n-(CR_aR_b)-(CH_2)_m-R_x$;
 R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; en el que el alquilo C_{1-3} puede además estar sustituido por uno o más halos;
 R_b es alquilo C_{1-3} ;
o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman 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 pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;
- 20 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C_{3-6} formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede además estar sustituido con SO_2Me , alquilo C_{1-4} , o alquilo $C(O)C_{1-4}$;
- 25 R_x es hidrógeno, dihydrofurilo, $C(O)OR_c$, $C(O)-(NR_dR_e)$, alquilo OC_{1-4} , CF_3 , CN , piperidinilo $C(O)$, alquilo C_{1-4} , o $-OCF_3$;
 R_c es alquilo C_{1-4} ;
 R_d es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 R_e es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R_f es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
- 30 n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, o 2.

y es 0, 1 o 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

5 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo o alquilo C_{1-3} ;

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

X is N;

A es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

10 halo, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , Si $(CH_3)_3$, CN, $C \equiv CH$, alquilo OC_{1-3} , SMe, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , $C(O)OR_c$, $C(O)(NR_dR_e)$, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, o oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiranilo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ;

o A es cicloalquilo C_{5-6} sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-3} ;

o A es $(CHR_f)_n-(CR_aR_b)-(CH_2)_m-R_x$;

15 R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; en el que el alquilo C_{1-3} puede además estar sustituido por uno o más halos;

R_b es alquilo C_{1-3} ;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman 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 pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;

20 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C_{3-6} formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede además estar sustituido con SO_2Me , alquilo C_{1-4} , o alquilo $C(O)C_{1-4}$;

R_x es hidrógeno, dihydrofurilo, $C(O)OR_c$, $C(O)-(NR_dR_e)$, alquilo OC_{1-4} , CF_3 , CN, $C(O)$ piperidinilo,

alquilo C_{1-4} , o $-OCF_3$;

25 R_c es alquilo C_{1-4} ;

R_d es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R_e es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

R_f es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n es 1, 2 o 3;

30 m es 0, 1, o 2;

y es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

35 R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo o alquilo C_{1-3} ;

R_3 es hidrógeno,

X is N;

A es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados de entre:

halo, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, Si (CH₃)₃, CN, C≡CH, alquilo OC₁₋₃, SMe, CF₃, OCF₃, SCF₃, C(O)OR_c, C(O)(NR_dR_e), tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidropirrolilo, o oxotetrahidropirrolilo;

en el que el tetrahydrofurilo y tetrahidropiraniolo pueden estar además sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃;

o A es (CHR_f)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-R_x;

5 R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en el que el alquilo C₁₋₃ puede además estar sustituido por uno o más halos;

R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno para formar un grupo oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiraniolo;

10 o uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno para formar un grupo dihidropirrolilo que puede estar sustituido adicionalmente con SO₂Me,

alquilo C₁₋₄, o alquilo C(O)C₁₋₄;

R_x es hidrógeno, dihydrofurilo, C(O)OR_c, C(O)(NR_dR_e), alquilo OC₁₋₄, CF₃, CN, piperidinilo C(O), alquilo C₁₋₄, o -OCF₃;

15 R_c es alquilo C₁₋₄;

R_d es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R_e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R_f es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

n es 1;

20 m es 0 o 1; y

y es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto de las reivindicaciones 1-3 seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-isopropoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-

carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(2-ciano-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetil-3-(trifluorometoxi)propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilciclohexil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- metil-3-(7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanoato;
- 5-fluoro-1-((2-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 7-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona;
- 10 7-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 7-((5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 7-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 7-((5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-3-neopentil-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 3-neopentil-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 15 2-etil-1-((7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5-cloro-1-((3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 4-cloro-1-((3-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-((3-((4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((3-(2-metilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5-fluoro-1-((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-fluoro-1-((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-cloro-1-((7-metil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-((7-etil-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d2;
- 4-cloro-1-(((5S,7S)-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-bromo-1-((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-metoxi-1-((3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 5-fluoro-1-((3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5-fluoro-1-((3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-((2-etiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-etoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-cloro-1-(((5S,7S)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 7-((6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5-fluoro-1-((-3-((1-(metoximetil)ciclopropil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 (5S,7S)-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 4-cloro-1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((1-metilciclobutil)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo-d₂;
- 1-(((5S,7S)-3-(2,2-dimetilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((S)-2-metilbutil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(ciclopentilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 4-metil-1-((-3-neopentil-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. Compuesto para su uso en terapia en el que el compuesto es un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
7. Compuesto para su uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada entre aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal postquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos y la insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por las alturas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, ganancia genética de trastornos funcionales, la cardiopatía, insuficiencia renal, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dolor intestinal y calambres, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia en el que el compuesto es un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 30 8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7 en el que la afección es la insuficiencia cardíaca congestiva, vejiga hiperactiva, dolor, cardiopatía, trastornos de las neuronas motoras, o la artrosis.
9. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que el compuesto se administra por vía oral.
- 40 10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que el compuesto se administra por vía intravenosa.
11. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que el compuesto se administra por inhalación.
- 45