

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 016**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/US2013/052079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13745315 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2877471**

54 Título: **Derivados de piperidina condensados en espiro para su uso como inhibidores del canal de potasio medular externo renal**

30 Prioridad:

26.07.2012 WO PCT/CN2012/079184

21.08.2012 US 201261691390 P

31.01.2013 US 201361759040 P

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

17.03.2017

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP (100.0%)

126 East Lincoln Avenue

Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

DING,FA-XIANG;

DONG, SHUZH;

FRIE, JESSICA;

GU,XIN;

JIANG, JINLONG;

PASTERNAK, ALEXANDER;

TANG, HAIFENG;

WU, ZHIEAI;

YU, YANG y

SUZUKI, TAKAO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 016 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

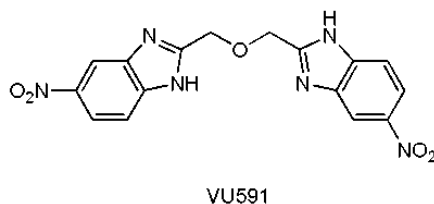
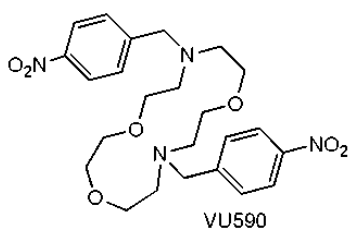
Derivados de piperidina condensados en espiro para su uso como inhibidores del canal de potasio medular externo renal

5

Antecedentes de la invención

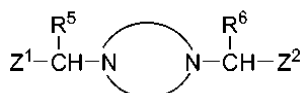
El canal (Kir1.1) de Potasio Medular Externo Renal (ROMK) (véase por ejemplo, Ho, K., *et al.*, Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel, *Nature*, 1993, 362(6415): pág. 31-8,1, 2; y Shuck, M.E., *et al.*, Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-K potassium channel, *J Biol Chem*, 1994, 269(39): pág. 24261-70) es un miembro de la familia rectificadora de los canales de potasio hacia el interior expresado en dos regiones del riñón: el asa de Henle ascendente gruesa (TALH) y el conducto colector cortical (CCD) (véase Hebert, S.C., *et al.*, Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, *Physiol Rev*, 2005, 85(1): pág. 319-713). En el the TALH, ROMK participa en el reciclaje de potasio a través de la membrana luminal que es crítica para la función del cotransportador de la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, la etapa determinante de la velocidad de la reabsorción de la sal en esta parte de la nefrona. En el CCD, ROMK proporciona una vía para la secreción de potasio que está estrechamente acoplada a la absorción de sodio a través del canal de sodio sensible a amiloridas (véase Reinalter, S.C., *et al.*, Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders, *Acta Physiol Scand*, 2004, 181(4): pág. 513-21; y Wang, W., Renal potassium channels: recent developments, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(5): pág. 549-55). Se espera que los inhibidores selectivos del canal ROMK (también denominados en el presente documento como inhibidores de ROMK o inhibidores ROMK) representen diuréticos novedosos para el tratamiento de hipertensión y de otras afecciones en las que el tratamiento con un diurético sería beneficioso con desventajas potencialmente reducidas (es decir, hipo o hiperpotasemia, nueva aparición de diabetes, dislipidemia) sobre los agentes clínicos usados actualmente (véase Lifton, R.P., A.G. Gharavi, y D.S. Geller, Molecular mechanisms of human hypertension, *Cell*, 2001, 104(4): pág. 545-56). Human genetics (Ji, W., *et al.*, Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation, *Nat Genet*, 2008, 40(5): pág. 592-9; y Tobin, M.D., *et al.*, Common variants in genes underlying monogenic hipertensión and hypotension and blood pressure in the general population, *Hypertension*, 2008, 51(6): pág. 1658-64) y ablación genética de ROMK en roedores (véase Lorenz, J.N., *et al.*, Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome, *J Biol Chem*, 2002, 277(40): pág. 37871-80 y Lu, M., *et al.*, Absence of small conductance K^+ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice, *J Biol Chem*, 2002, 277(40): pág. 37881-7) apoyan estas expectativas. Para nuestro conocimiento, los primeros inhibidores de ROMK selectivos de molécula pequeña divulgados públicamente, incluyendo VU590, se reportaron a partir del trabajo de la Universidad de Vanderbilt como se describe en Lewis, L.M., *et al.*, High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel and Kir7,1, *Mol Pharmacol*, 2009, 76(5): pág. 1094-1103. El compuesto VU591 se reportó después en Bhawe, G. *et al.*, Development of a Selective Small-Molecule Inhibitor of Kir1,1, the Renal Outer Medullary Potassium Channel, *Mol Pharmacol*, 2011, 79(1), pág.42-50, texto que indica que "ROMK (Kir1.1), es un presunto fármaco diana para una nueva clase de diuréticos de asa que reducirían la presión arterial sin causar hipopotasemia."

40

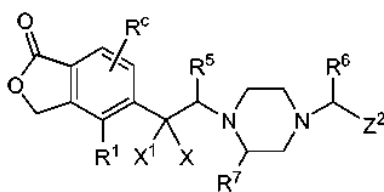


La solicitud de patente con número de publicación WO2010/129379, publicada el 11 de noviembre de 2010, que tiene representante común a Merck Sharp & Dohme Corp., (también publicada como documento US2010/0286123 en la misma fecha), describe inhibidores de ROMK que tienen la fórmula genérica:

45

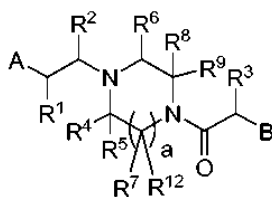


50 y, por ejemplo, una realización



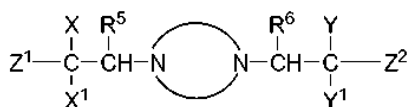
5 en la que R⁵ y R⁶ son independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₂OH; X es -H, -OH, -Oalquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ o -CH₃; y X¹ es -H o -CH₃.

La solicitud de patente con número de publicación WO2012/058134, publicada el 3 de mayo de 2012, que tiene representante común a Merck Sharp & Dohme Corp., describe inhibidores de ROMK que tiene la fórmula genérica:

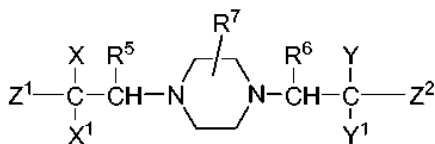


10 en la que A y B son grupos aromáticos mono y/o bicíclicos; R² es -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, CF₃, -CH₂OH, o -CO₂R, o R² puede unirse a R¹ o R^{10a} para formar un anillo; R³ es -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -OH, -F, -Oalquilo C₁₋₃, o -CH₂OH o R³ pueden unirse a R^{10b} para formar un anillo.

15 La solicitud de patente con número de publicación WO2012/058116, publicada el 3 de mayo de 2012, que tiene representante común a Merck Sharp & Dohme Corp., describe inhibidores de ROMK que tienen la fórmula genérica:



20 y, por ejemplo, una realización

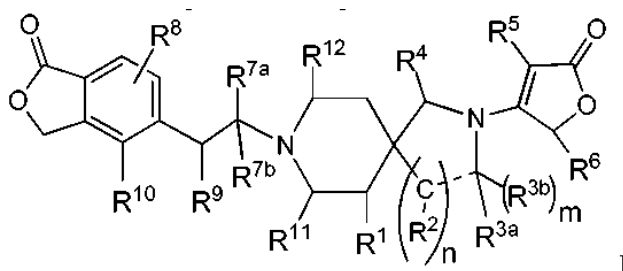


25 en la que R⁵ y R⁶ son independientemente -H, -alquilo C₁₋₆ o -C(O)alquilo C₁₋₃; y X, X¹, Y e Y¹ son independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; o Y¹ puede unirse junto con Z² para formar un sistema de anillo condensado.

30 Sin embargo, aún es necesario continuar con el descubrimiento de inhibidores de ROMK de molécula pequeña selectivos para el desarrollo de nuevos tratamientos para la hipertensión, insuficiencia cardiaca, estados edematosos y trastornos relacionados. Los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos de esta invención son inhibidores selectivos del canal de ROMK y se podrían usar para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca y otras afecciones en las que el tratamiento con un diurético o un natriurético sería beneficioso.

Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



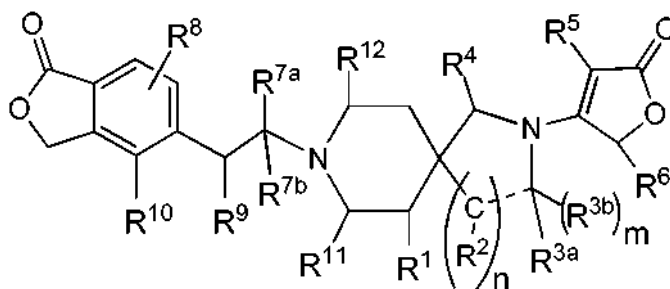
I

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de Fórmula I son inhibidores del canal de ROMK (Kir1.1). Como resultado, la invención proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de uno o más estados de la enfermedad que se podrían beneficiar de la inhibición de ROMK.

- 5 Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I podrían ser compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia o la profilaxis, o ambas, de las afecciones médicas que incluyen, enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca así como enfermedad renal crónica y afecciones asociadas con retención excesiva de sal y agua. Los compuestos de esta invención podrían usarse adicionalmente con otros agentes terapéuticamente eficaces, que incluyen otros fármacos que son útiles para el tratamiento de hipertensión, la
- 10 insuficiencia cardíaca y las afecciones asociadas con retención excesiva de sal y agua. La invención se refiere además a procesos para preparar compuestos de Fórmula I, y a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I. Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la descripción contenida en el presente documento.

15 Descripción detallada de la invención

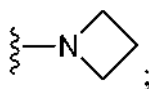
La presente invención se refiere a compuestos que tienen Fórmula estructural I:



I

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- R^1 es -H, halo particularmente -F, -OH, o -Oalquilo C_{1-3} particularmente -OCH₃;
- m es un número entero seleccionado entre cero (R^{3b} está ausente) y 1 (R^{3b} está presente);
- 25 n es un número entero seleccionado entre 1 o 2;
- R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre -H, =O (oxo), -OH, -alquilo C_{1-3} o -Oalquilo C_{1-3} , con la condición de que cuando n es 2, entonces al menos un R^2 es -H;
- R^{3a} es -H, =O, -ciloalquilo C_{3-4} o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -OCH₃ o 1 a 3 de -F, con la condición de que solo uno de R^2 o R^{3a} pueda ser =O,
- 30 R^{3b} es -H o -alquilo C_{1-3} , o R^{3b} está ausente cuando R^{3a} es =O o cuando el enlace discontinuo es un doble enlace o un enlace aromático;
- o R^{3a} y R^{3b} se unen, junto con el carbono al que ambos están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo;
- o cuando n es 1, R^2 y R^{3a} pueden unirse junto con los carbonos a los que cada uno están unidos para formar (1) un anillo de fenilo que se condensa con el anillo de pirrolidina, y m es cero, o (2) un anillo de ciclopropilo condensado al anillo de pirrolidina, y m es 1;
- 35 R^4 es -H o =O;
- R^5 es (a) -H, (b) halo, particularmente -Cl o -F, (c) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} , (d) -cicloalquilo C_{3-6} o (e) heterociclo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} o halo, particularmente -F o -Cl;
- R^6 es -H o -alquilo C_{1-3} ;
- 40 R^{7a} es -H o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o de 1 a 3 de -F;
- R^{7b} es -H o -alquilo C_{1-3} ;
- o R^{7a} y R^{7b} se unen, junto con el carbono al que ambos están unidos para formar -ciloalquilo C_{3-4} ;
- R^8 es -H, halo particularmente -F, o -alquilo C_{1-3} ;
- 45 R^9 es -H, -F, -OH, -Oalquilo C_{1-3} , -CH₂OH, -NH-R¹³ o



R^{10} es -H, halo, -CN, -ciloalquilo C_{3-4} , o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de F; o R^9 es -O- y se unen, junto con R^{10} para representar -CH₂-CH₂-O- ;

R^{11} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;

R^{12} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;

o R^{11} y R^{12} se unen para representar -CH₂-CH₂- , -CH₂-N(CH₃)-CH₂- o -CH₂OCH₂-;

R^{13} es -H, -(CH₂)₀₋₂-ciloalquilo C_{3-6} , -(CH₂)₁₋₂-O-ciloalquilo C_{3-6} , -(CH₂)₁₋₂-Oalquilo C_{1-3} , -(CH₂)₁₋₂-CN, -C(O)Oalquilo C_{1-3} , -SO₂CH₃ o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a tres de -F; y

el enlace discontinuo (" - - ") representa un enlace sencillo, doble o aromático, con la condición de que

(A) cuando n es 2, entonces el enlace discontinuo es un enlace sencillo y m es 1; y

(B) cuando n es 1 y

(i) m es 1 (que incluye pero sin limitación compuestos en los que R^2 y R^{3a} se unen, para representar ciclopropilo condensado al anillo de pirrolidina), o

(ii) R^{3a} es =O y m es cero,

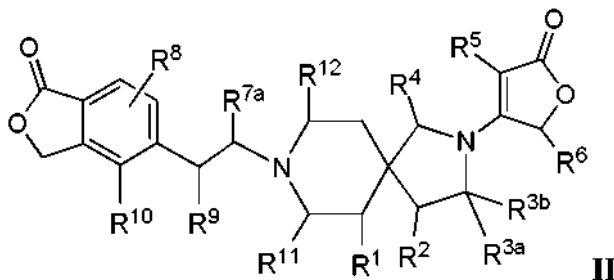
después el enlace discontinuo es un enlace sencillo; y

(C) cuando n es 1, m es cero, R^2 no es =O y R^{3a} no es =O, después el enlace discontinuo es

(i) un doble enlace, o

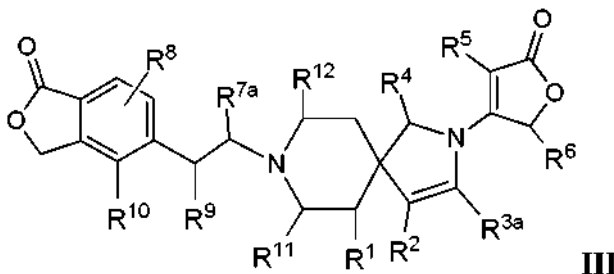
(ii) un enlace aromático cuando R^2 y R^{3a} ese unen para formar el anillo de fenilo condensado al anillo de pirrolidina.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula estructural II y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



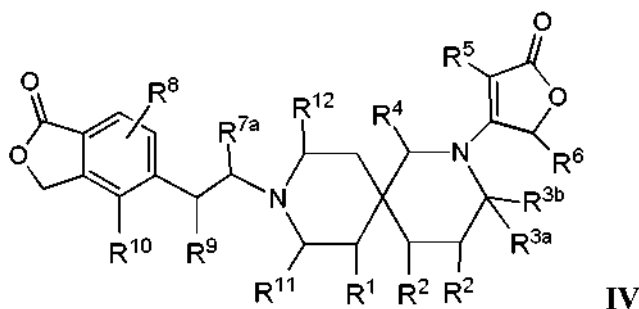
en la que n es 1 y m es 1, y cada una de las variables R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7a , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} y todas las otras variables en ella son como se definen en la Fórmula I.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I que tienen Fórmula estructural III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que n es 1 y m es cero, y cada una de las variables R^1 , R^2 , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7a , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} y todas las otras variables en ella son como se definen en la Fórmula I, y en la que el doble enlace entre R^2 y R^{3a} representa un doble enlace no aromático o un enlace aromático cuando R^2 y R^{3a} se unen, junto con los carbonos a los que cada uno están unidos para formar un anillo de fenilo.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I que tienen Fórmula estructural IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

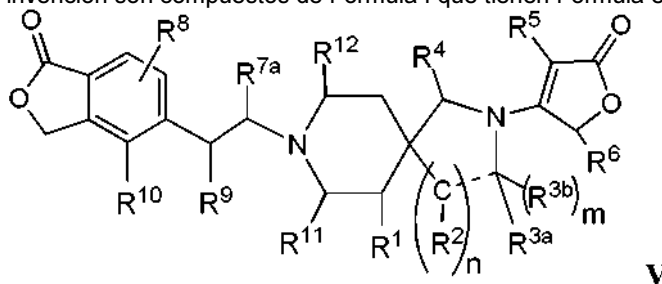


IV

en la que n es 2 y m es 1, y cada una de las variables R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} y todas las otras variables en ella son como se definen en la Fórmula I.

5

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I que tienen Fórmula estructural V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

10

R^1 es -H, -F, -OH o -OCH₃;

m es un número entero seleccionado entre cero (R^{3b} está ausente) y 1 (R^{3b} está presente);

n es un número entero seleccionado entre 1 o 2;

15

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre -H, =O (oxo), -OH, -alquilo C₁₋₃ o -Oalquilo C₁₋₃, con la condición de que cuando n es 2, entonces al menos un R^2 es -H;

R^{3a} es -H, =O, -ciloalquilo C₃₋₄ o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OCH₃ o de 1 a 3 de -F, con la condición de que solo uno de R^2 o R^{3a} puede ser =O,

R^{3b} es -H o -alquilo C₁₋₃, o R^{3b} está ausente cuando R^{3a} es =O o cuando el enlace discontinuo es un doble enlace o un enlace aromático;

20

o R^{3a} y R^{3b} se unen, junto con el carbono al que ambos están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo;

o cuando n es 1, R^2 y R^{3a} pueden unirse junto con los carbonos a los que cada uno están unidos para formar (1) un anillo de fenilo que se condensa con el anillo de pirrolidina, y m es cero, o (2) un anillo de ciclopropilo condensado al anillo de pirrolidina, y m es 1;

25

R^4 es -H o =O;

R^5 es -H, -Cl, -F, -alquilo C₁₋₃, -ciloalquilo C₃₋₆ o heterociclo, opcionalmente sustituido con -F, -Cl o -alquilo C₁₋₃;

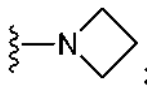
R^6 es -H o -alquilo C₁₋₃;

R^{7a} es -H o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o de 1 a 3 de -F;

R^8 es -H, -F o -alquilo C₁₋₃;

30

R^9 es -H, -F, -OH, -Oalquilo C₁₋₃, -CH₂OH, -NH-R¹³ o



35

R^{10} es -H, halo, -CN, -ciloalquilo C₃₋₄, o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;

o R^9 es -O- y se liga junto con R^{10} para representar -CH₂-CH₂-O-;

R^{11} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;

R^{12} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;

o R^{11} y R^{12} se unen para representar -CH₂-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂- o -CH₂OCH₂-;

40

R^{13} es -H, -(CH₂)₀₋₂-ciloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₂-Oalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₂-Oalquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂-CN, -C(O)Oalquilo C₁₋₃, -SO₂CH₃ o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con de uno a tres de -F; y

el enlace discontinuo (" - - ") representa un enlace sencillo, doble o aromático,

con la condición de que cuando n es 2, entonces el discontinuo es un enlace sencillo y m es 1, y

cuando n es 1 y m es 1, entonces el enlace discontinuo es un enlace sencillo, y

cuando n es 1 y m es cero, entonces el enlace discontinuo es

- (a) un doble enlace, o
 (b) un enlace aromático cuando R² y R^{3a} se unen para formar el anillo de fenilo.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I en la que:

5 **n** es 2 y el enlace discontinuo es un enlace sencillo y **m** es 1, o **n** es 1 y el enlace discontinuo es un enlace sencillo y **m** es 2, o el enlace discontinuo es un doble enlace y **m** es 1; **R**¹ es -H, -F, -OH o -alquilo C₁₋₃; **R**⁴ es =O; **R**⁵ es -H o -alquilo C₁₋₃; **R**⁶ es -H o -alquilo C₁₋₃; **R**⁹ es -OH, -Oalquilo C₁₋₃ o -NH¹³; **R**¹⁰ es como se ha definido; **R**¹¹ y **R**¹² son -H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

10 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I en la que el enlace discontinuo representa un doble enlace o un enlace aromático. Las Formulas II y IV representan ejemplos de realizaciones en las que el enlace discontinuo es un enlace sencillo.

15 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R¹ es H o F, y más particularmente es -H.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R² es -H en cada aparición.

20 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R^{3a} es -H, -alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y más particularmente es -H o -CH₃.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, IV o V en la que R^{3b} es -H o -alquilo C₁₋₃ y más particularmente es -H, o R^{3b} está ausente cuando el enlace discontinuo es un doble enlace o un enlace aromático.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R⁴ es =O.

30 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R⁵ es (a) -H, (b) halo y particularmente -Cl o -F, (c) -alquilo C₁₋₃ (d) -ciloalquilo C₃₋₆ y más particularmente es -H o -CH₃.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R⁶ es -H o -CH₃, y más particularmente es -H.

35 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III o IV en la que R^{7a} es -H o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o de 1 a 3 de -F y más particularmente es -H o -CH₃.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III o IV y en la que R^{7b} es -H o -alquilo C₁₋₃ y más particularmente es -H.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R⁸ es -H.

45 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V R⁹ -H, -OH, -OCH₃ o -NH₂ y particularmente es -OH.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R¹⁰ es -H, -alquilo C₁₋₃, -ciloalquilo C₃₋₄, -F y particularmente es -CH₃.

50 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V de los mismos, en las que R¹¹ es -H o -alquilo C₁₋₃ y más particularmente es -H.

En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en las que R¹² es -H o -alquilo C₁₋₃ y más particularmente es -H; o R¹¹ y R¹² se unen para representar -CH₂-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂- o -CH₂OCH₂-.

55 En una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que R¹³ es -H o -alquilo C₁₋₃ y más particularmente es -H.

60 En la Realización A de esta invención son compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V en la que: R^{3a} es -H o -CH₃; R⁴ es =O; R⁵ es -H o -CH₃; R^{7a} es -H o CH₃; R⁹ es -H, -OH, -OCH₃ o -NH₂, y particularmente es -OH; y R¹⁰ es -H o -CH₃, y particularmente es -CH₃. En una clase de los mismos son compuestos de la Realización A, denominados como Realización B, en la que R¹ es -H; R² es -H en cada aparición; R^{3b} es -H (para compuestos de Fórmula I, II o IV); R⁶ es -H; R⁸ es -H; R¹¹ es -H; y R¹² es -H.

65 Todas las Formulas estructurales y realizaciones de las mismas descritas en el presente documento incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidas en ellas.

Como se usa en la presente memoria excepto si se indica lo contrario, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo, alifáticos, saturados, tanto ramificados como lineales que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas usadas comúnmente para grupos alquilo se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva. Por ejemplo el término "alquilo C₁-C₆" (o "alquilo C₁-C₆"), significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, que incluye todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono e incluye hexilo y pentilo, así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo (butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo; Bu = butilo), *n*- y *i*-propilo (Pr = propilo), etilo (Et) y metilo (Me). "Cicloalquilo" es un anillo de alquilo cíclico que tiene el número de átomos de carbono indicado. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

"Heterociclo" pretende incluir piridilo (todos los isómeros), pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo.

Como es bien conocido en la técnica, la expresión "doble enlace" se refiere a un enlace covalente en el que dos pares de electrones se comparten entre dos átomos. El concepto de aromaticidad es de la misma manera bien conocido en la técnica, como se ejemplifica mediante benceno y fenilo que comúnmente se representan como que tienen 3 dobles enlaces alternantes, pero también puede considerarse como que tienen enlaces carbono-carbono que son cada uno un híbrido de un enlace sencillo y un doble enlace. Como se usa en la presente memoria, un "enlace aromático" se refiere a la naturaleza aromática del doble enlace entre -C(R²)- y -C(R^{3a})- cuando R² y R^{3a} se unen para formar un anillo de fenilo condensado al anillo de pirrolidinilo como se define en las Formulas I, III y V.

A menos que se represente o se describa lo contrario, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace "flotante", tal como R⁸, se permiten en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que la variable está unida.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más centros quirales (asimétricos). La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener, independientemente cada uno del otro, configuración (*R*) o (*S*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las Formulas estructurales de la invención, o cuando un nombre de un compuesto se enumera sin la designación quiral (*R*) o (*S*) para un carbono quiral, se entiende que que las configuraciones, tanto la (*R*) como la (*S*) de cada carbono quiral, y por lo tanto para cada enantiómero o diastereómero y mezclas de los mismos, se abarcan dentro de la Fórmula o mediante su nombre. La producción de estereoisómeros específicos o mezclas de los mismos puede identificarse en los Ejemplos en los que se obtuvieron tales estereoisómeros o mezclas, pero esto no limita de ninguna manera la inclusión de todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, como antípodas tanto levógiras como dextrógiras, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería *cis/trans*, la invención incluye tanto la forma *cis* como la forma *trans* así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la separación de una mezcla de métodos habituales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I o puede hacerse en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se obtienen, si fuese necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Como alternativa, la estereoquímica absoluta puede determinarse mediante análisis de espectroscopia de Dicroísmo Circular Vibracional (VCD). Cuando los compuestos de esta invención pueden presentar tautomerización, todos los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos se incluyen en el alcance de esta invención. La presente invención incluye, todos tales isómeros, así como sales, solvatos (que incluyen hidratos) y sales solvatadas de tales racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

La referencia a los compuestos de Fórmula I en el presente documento abarca los compuestos de las Formulas I, II, III, IV y V y todas las realizaciones de las mismas. La referencia a los compuestos de esta invención como los de una fórmula específica o realización, por ejemplo, Fórmula I, II, III, IV o V o realizaciones de las mismas, o cualquier otra fórmula estructural genérica o compuesto específico descrito o reivindicado en el presente documento, pretende incluir el compuesto o los compuestos específicos que entran dentro del alcance de la Fórmula o realización, que incluyen sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (que incluyen hidratos) de tales compuestos y formas de sales solvatadas de los mismos, en las que tales formas son posibles, a menos que se especifique lo contrario.

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado predominantemente

en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, las formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como el aumento *in vivo* de la semi vida o la reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de las muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos dentro de la Fórmula I pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos e intermedios isotópicamente enriquecidos.

Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención como, por ejemplo, pero sin limitación, sales de metal alcalino, sales de metal alcalino térreo o como sales de amonio. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden protonarse, pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos como, por ejemplo pero sin limitación, sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pímélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, etc. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sales mencionadas, sales inertes o betainas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante habituales que son conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo por combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas, y se pretende incluir como tal todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula I dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos se incluyen asimismo dentro del alcance de esta invención, junto con formas no solvatadas y anhidras.

También se describen modificaciones del profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que da como resultado la conversión *in vivo* a un compuesto dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, los ésteres pueden prepararse opcionalmente mediante esterificación de un grupo ácido carboxílico disponible o mediante formación de un éster en un grupo hidroxilo disponible en un compuesto. De forma análoga, pueden prepararse amidas inestables. Los ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden prepararse para actuar como profármacos que pueden hidrolizarse de nuevo a un ácido (o -COO- dependiendo del pH del fluido o tejido en el que tiene lugar la conversión) o forma hidroxilo particularmente *in vivo* y tal como se abarcan dentro del alcance de esta invención. Ejemplos de modificaciones del profármaco farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres de -alquilo C_{1-6} y -alquilo C_{1-6} sustituido con ésteres de fenilo.

Por consiguiente, los compuestos dentro de las fórmulas estructurales genéricas, realizaciones y compuestos específicos descritos y reivindicados en el presente documento abarcan sales, todos los estereoisómeros posibles y tautómeros, formas físicas (por ejemplo, formas amorfas y cristalinas), formas de solvato e hidrato de los mismos y cualquier combinación de estas formas, así como las sales de las mismas, en las que tales formas son posibles a menos que se especifique lo contrario.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención son inhibidores de ROMK, y por lo tanto podrían usarse como agentes diuréticos y/o natriuréticos. Los inhibidores de ROMK pueden usarse para ayudar a incrementar la orina y a incrementar el volumen de orina y también para prevenir o reducir la reabsorción de sodio en los riñones llevando a una excreción incrementada de sodio y agua. Por lo tanto, los compuestos podrían usarse para el tratamiento o profilaxis o ambos trastornos que se benefician de la excreción incrementada de agua y sodio del cuerpo. Por consiguiente, los compuestos de esta invención podrían usarse para la inhibición de ROMK. La inhibición de ROMK por los compuestos de Fórmula I pueden examinarse, por ejemplo, en el Ensayo de Flujo de Talio y/o Ensayo de Electrofisiología descrito a continuación. Además, esta invención también se refiere al uso de los

compuestos de Fórmula I o sales de los mismos para validar los ensayos *in vitro*, por ejemplo el Ensayo de Flujo de Talio y de Electrofisiología descrito en el presente documento.

5 La invención incluye además un compuesto de Fórmula I para su uso para causar diuresis, natriuresis o ambos. Por lo tanto, la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de, prevención de o reducción del riesgo de desarrollar afecciones médicas que se benefician de la excreción incrementada de agua y sodio, tal como una o más de hipertensión, tal como hipertensión esencial (también conocida como hipertensión primaria o idiopática) que es una forma de hipertensión para la cual no se encuentra ninguna causa, insuficiencia cardiaca (que incluye tanto insuficiencia cardiaca aguda como insuficiencia cardiaca crónica, la última también conocida como insuficiencia cardiaca congestiva) y/o otras afecciones asociadas con la retención excesiva de sal y agua. Los compuestos también podrían usarse para tratar la hipertensión que está asociada con cualquiera de varias enfermedades primarias, tal como enfermedad renal, pulmonar, endocrina y vascular, que incluye el tratamiento de pacientes con afecciones médicas, tales como insuficiencia cardiaca y/o enfermedad renal crónica. Además, los compuestos de Fórmula I podrían usarse para el tratamiento de, prevención de o reducción del riesgo de desarrollar uno o más trastornos, tales como hipertensión pulmonar, particularmente hipertensión arterial pulmonar (PAH), enfermedad cardiovascular, estados edematosos, diabetes mellitus, diabetes insípida, sobrecarga de volumen postoperatorio, disfunción endotelial, disfunción diastólica, disfunción sistólica, angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, cirrosis hepática, ascitis, preeclampsia, edema cerebral, nefropatía, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica (también denominada como enfermedad renal crónica, o más generalmente como insuficiencia renal), necrosis tubular aguda, hipercalcemia, edema idiopático, enfermedad de Dent, enfermedad de Meniere, glaucoma, hipertensión intracraneal benigna y otras afecciones para las que un diurético o un natriurético o ambos, tendrían beneficio terapéutico o profiláctico. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente que tiene, o en riesgo de tener, una o más afecciones para las que un diurético o natriurético o ambos, tendrían un beneficio terapéutico o profiláctico, tal como los descritos en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener potencialmente desventajas reducidas (por ejemplo, hipo o hipertasemia, nueva aparición de diabetes, dislipidemia, etc.) sobre los agentes clínicos usados actualmente. También, los compuestos pueden tener riesgo reducido de tolerancia a diurético, que puede ser un problema a largo plazo de los diuréticos de asa.

En general, los compuestos que son inhibidores de ROMK pueden identificarse como los compuestos que, cuando se prueban, tienen un Cl_{50} de 5 mM o menos, preferentemente 1 mM o menos y más preferentemente 0,25 mM o menos, en al menos uno de los siguientes ensayos: 1) Ensayo de Flujo de Talio, 2) Ensayo de Electrofisiología. Estos ensayos se describen con más detalles adicionalmente a continuación.

La cantidad de dosificación del compuesto a administrar depende del caso individual y se debe adaptar, como es habitual, a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y de la gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal a tratarse, de la eficacia y la duración de la acción de los compuestos usados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de Fórmula I. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del médico clínico ordinario con el propósito de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente efectiva o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se espera que el compuesto se administre de manera crónica en una dosis diaria durante un largo periodo de tiempo apropiado, para tratar o prevenir la afección médica pertinente del paciente, que incluye un transcurso de terapia que dura días, meses, años o la vida del paciente.

En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 30 mg/kg, en particular de 0,001 a 10 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pese aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se administra preferentemente en una dosis individual o puede dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales, y puede ser, por ejemplo pero sin limitación, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,25 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, etc., diariamente. En algunos casos, dependiendo de la potencia del compuesto o la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada. Además, el compuesto puede formularse para la liberación inmediata o modificada, tal como liberación prolongada o controlada.

El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente humanos, que usan agentes activos instantáneos para la profilaxis o tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. El paciente en necesidad de tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear el tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad o afección médica o desarrollar complicaciones a largo plazo de una enfermedad o afección médica.

La expresión cantidad terapéuticamente eficaz pretende indicar que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Una cantidad profilácticamente eficaz pretende indicar

- que la cantidad de un fármaco que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del suceso biológico o médico que un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico pretende evitar en un tejido, un sistema, animal o humano. Las expresiones "que previene", "prevención," "profiláctico" y derivados de estos términos como se usan en el presente documento se refieren a administrar un compuesto a un paciente antes del inicio de los síntomas clínicos de una afección que aún no está presente en el paciente. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, y una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención o reducción del riesgo de infarto de miocardio o prevención o reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la hipertensión.
- En los tratamientos de esta divulgación los inhibidores de ROMK pueden administrarse a través de cualquier ruta adecuada de administración, tal como, por ejemplo, oralmente, parenteralmente o rectalmente en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas (IV), intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las formulaciones orales se prefieren para tratamiento de indicaciones crónicas, tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca crónica, particularmente unidades de dosificación orales sólidas, tales como píldoras, comprimidos o cápsulas, y más particularmente comprimidos. La dosificación IV se prefiere para el tratamiento agudo, por ejemplo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.
- Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable que está compuesto de uno o más excipientes o aditivos. Un excipiente o aditivo es una sustancia inerte usada para formular el principio activo del fármaco. Para uso oral, las composiciones farmacéuticas de esta invención que contienen el principio activo pueden estar en formas tales como píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Los excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, manitol, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros aditivos habituales, por ejemplo pero sin limitación, agentes humectantes, estabilizadores, emulsificadores, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, sustancias tampón, disolventes, solubilizadores, agentes para lograr un efecto de liberación prolongada, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes. Pueden emplearse formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada en el tiempo, así como formas de dosificación oral revestidas entéricamente. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden revestirse mediante técnicas conocidas con fines estéticos, para enmascarar el sabor o por otras razones. Los revestimientos también pueden usarse para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar, por lo tanto, una acción sostenida durante un largo periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolinita, o como cápsulas de gelatina blandas en las que los principios activos se mezclan con agua o disolventes miscibles, tal como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa.
- La presente invención también incluye un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se abarca la composición farmacéutica que se hace mediante la combinación de un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención puede usarse para la preparación de un medicamento útil para la inhibición de ROMK, para causar diuresis y/o natriuresis, y/o para tratar, prevenir o reducir el riesgo para cualquiera de las afecciones médicas descritas en el presente documento, en las cantidades de dosificación descritas en el presente documento.

La cantidad del compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo pero sin limitación, de aproximadamente 0,1 mg a 1 g, particularmente de 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, más particularmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, e incluso más particularmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, por dosis basado en el peso de ácido libre /base libre, pero dependiendo del tipo de la composición farmacéutica, potencia del principio activo y/o afección médica a tratarse, también se podría disminuir o aumentar. Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso del compuesto activo basado en el peso de ácido libre/base libre.

Los compuestos de Fórmula I inhiben ROMK. Debido a esta propiedad, aparte de su uso como compuestos farmacéuticamente activos en medicina humana y en emdicina veterinaria, pueden emplearse como una herramienta científica o como ayuda para investigaciones bioquímicas en las que se pretende tal efecto en ROMK, y también para propósitos de diagnóstico, por ejemplo en el diagnóstico *in vitro* de muestras celulares o muestras de tejidos. Los compuestos de Fórmula I también pueden emplearse como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticas activas.

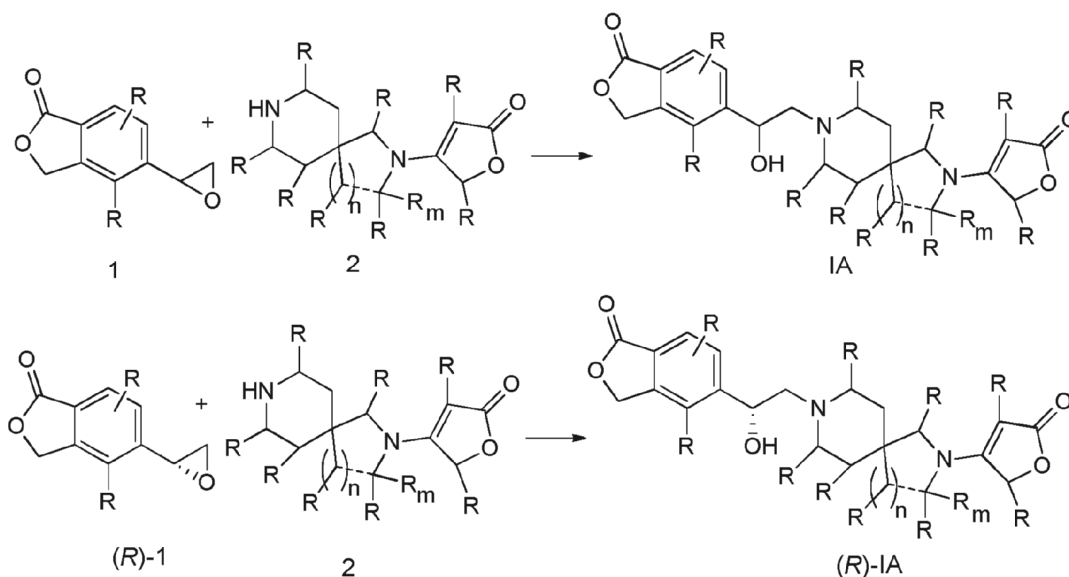
Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales junto con un compuesto de Fórmula I. El agente activo adicional (o agentes) pretende indicar un compuesto medicinal que es diferente del compuesto de Fórmula I, y que es un agente farmacéuticamente activo (o agentes) que es activo en el cuerpo, que incluye profármacos, por ejemplo formas esterificadas, que se convierten en forma farmacéuticamente activa después de la administración, y también incluye ácido libre, base libre y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agentes activos adicionales cuando tales formas se venden comercialmente o son químicamente posibles de otro modo. Generalmente, cualquier agente o agentes activos adicionales, que incluyen agentes antihipertensivos, diuréticos adicionales, agentes antiateroscleróticos, tal como un compuesto que modifica un lípido, agentes antidiabéticos y/o agentes antiobesidad pueden usarse en cualquier combinación con el compuesto de Fórmula I en una formulación de dosificación individual (una combinación de fármaco de dosis fija), o pueden administrarse al paciente en una o más formulaciones de dosificación separadas que permiten la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (coadministración de los agentes activos separados). Ejemplos de uno o más agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen diuréticos tipo tiazida, por ejemplo, hidroclorotiazida (HCTZ o HCT); inhibidores de enzima que convierten la angiotensina (por ejemplo, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, ceronaprilo, cilazaprilo, delaprilo, enalaprilo, enalaprilat, fosinoprilo, imidaprilo, lisinoprilo, moveltiprilo, perin-doprilo, quinaprilo, ramiprilo, espiraprilo, temocaprilo, o trandolaprilo); inhibidores dobles de enzima que convierten la angiotensina (ACE) y endopeptidasa neutral (NEP), tal como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas del receptor de la angiotensina II, también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina o ARB, que pueden estar en forma de base libre, ácido libre o profármaco, tal como azilsartán, por ejemplo, azilsartán medoxomil de potasio (EDARBI®), candesartán, por ejemplo, candesartán cilexetilo (ATACAND®), eprosartán, por ejemplo, mesilato de eprosartán (TEVETAN®), irbesartán (AVAPRO®), losartán, por ejemplo, losartán de potasio (COZ-AAR®), olmesartán, por ejemplo, olmesartán medoximilo (BENICAR®), telmisartán (MICARDIS®), valsartán (DIOVAN®) y cualquiera de estos fármacos usados junto con diuréticos de tipo tiazida, tal como hidroclorotiazida (por ejemplo, HYZAAR®, DIOVAN HCT®, ATACAND HCT®), etc.); diuréticos ahorradores de potasio, tales como amilorida de HCl, espironolactona, epleranona, triamtereno, cada uno con o sin HCTZ; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tal como acetazolamida; inhibidores de la endopeptidasa neutral (por ejemplo, tiorfano y fosforamidón); antagonistas de aldosterona; inhibidores de las aldosterona sintasa; inhibidores de renina (por ejemplo, derivados de urea de di y tripéptidos (Véase la Patente de Estados Unidos n.º 5,116,835), aminoácidos y derivados (Patentes de Estados Unidos 5,095,119 y 5,104,869), cadenas de aminoácidos unidos mediante enlaces no peptídicos (Patente de Estados Unidos 5,114,937), derivados de di y tripéptidos (Patente de Estados Unidos 5,106,835), aminodioles de peptidilo (Patentes de Estados Unidos 5,063,208 y 4,845,079) y carbamatos de aminodiol de beta-aminoacil peptidilo (Patente de Estados Unidos 5,089,471); también, otros varios análogos de péptidos como se describen en las siguientes Patentes de Estados Unidos 5,071,837; 5,064,965; 5,063,207; 5,036,054; 5,036,053; 5,034,512 y 4,894,437, e inhibidores de renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfínulos (Patente de Estados Unidos 5,098,924), derivados de N-morfolino (Patente de Estados Unidos 5,055,466), alcoholes N-heterocíclicos (Patente de Estados Unidos 4,885,292) y pirolimidazolonas (Patente de Estados Unidos 5,075,451); también, derivados de pepstatina (Patente de Estados Unidos 4,980,283) y fluoro y cloro derivados de péptidos que contienen estanonas (Patente de Estados Unidos 5,066,643); enalquireno; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; alisquireno (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoiil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635); antagonistas del receptor de endotelina; vasodiladores (por ejemplo, nitroprusida); bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, gallopamilo, niludipina, nimodipina, nicardipina, bepridilo, nisoldipina); activadores del canal de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromacalima, minoxidilo, aprilcalima, loprazolam); simpatolíticos; fármacos bloqueantes de beta-adrenérgicos (por ejemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, timolol); fármacos bloqueantes de alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazocin, prazocina o alfa metildopa); agonistas de alfa adrenérgicos centrales; vasodiladores periféricos (por ejemplo, hidralazina); nitratos o compuestos donantes de óxido nítrico, por ejemplo monohidrato de isosórbido; agentes reductores de lípidos, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA, tales como simvastatina y lovastatina que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármaco de lactona y que funcionan como inhibidores después de la administración, y

sales farmacéuticamente aceptables de inhibidores de la HMG-CoA reductasa ácida de anillo abierto de dihidroxi, tal como atorvastatina (particularmente la sal de calcio comercializada en LIPITOR®), rosuvastatina (particularmente la sal de calcio comercializada en CRESTOR®), pravastatina (particularmente la sal de sodio comercializada en PRAVA-CHOL®) y fluvastatina (particularmente la sal de sodio comercializada en LESCOL®); un inhibidor de absorción del colesterol, tal como ezetimiba (ZETIA®), y ezetimiba junto con cualquier otro agente de reducción de lípidos, tal como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa indicados anteriormente y particularmente con simvastatina (VYTORIN®) o con atorvastatina de calcio; niacina en formas de liberación inmediata o de liberación controlada, y particularmente niacina junto con un antagonista de DP, tal como laropiprant (TREDAPTIVE®) y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; agonistas del receptor de niacina, tal como acipimox y acifrán, así como agonistas parciales del receptor de niacina; agentes de alteración del metabolismo que incluyen agentes sensibilizantes de insulina y compuestos relacionados para el tratamiento de diabetes, tal como as biguanidas (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, glibemipirida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida), tiazolidinadionas también denominadas como glitazones (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona), inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), inhibidores de dipeptidil peptidasa, (por ejemplo, sitagliptina (JANUVIA®), alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, dutogliptina, gemigliptina), alcaloides de cornezuelo (por ejemplo, bromocriptina), combinación de medicamentos, tales como JANUMET® (sitagliptina con metformina), y medicaciones inyectables para diabetes, tales como exenatida y acetato de pramlintida; inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE5), tales como sildenafil (Revatio, Viagra), tadalafila (Cialis, Adcirca) vardenafilo de HCl (Levitra); o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas que incluyen diazóxido; y que incluyen el ácido libre, base libre y formas de sal farmacéuticamente aceptables, formas profármaco (que incluyen ésteres) y sales de profármacos de los agentes medicinales anteriores cuando sea posible químicamente. Los nombres de marcas comerciales de los fármacos farmacéuticos indicados anteriormente se proporcionan para la ejemplificación de la forma comercializada del agente o agentes activos; tales fármacos farmacéuticos podrían usarse en una forma de dosificación separada para la administración simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I, o el agente o agentes activos en ellos podría usarse en una combinación de fármacos de dosis fija que incluya un compuesto de Fórmula I.

Se describen diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida e intermedios se adquieren, se preparan a partir de procedimientos conocidos o como se ilustran de otro modo. También se describen algunas rutas aplicadas frecuentemente a los compuestos de Fórmula I mediante los Esquemas como sigue a continuación. En algunos casos puede variarse el orden de llevarse a cabo los esquemas de reacción de las etapas para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los sustituyentes "R" en los Esquemas corresponden a los sustituyentes definidos en la Fórmula I en las mismas posiciones en las estructuras.

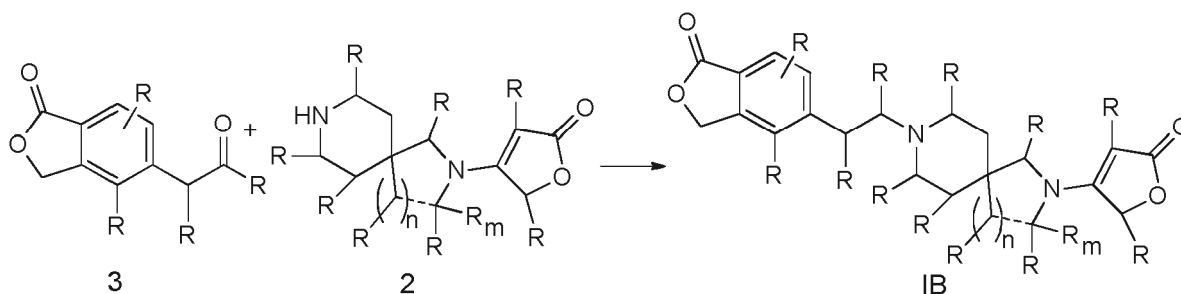
El compuesto **IA**, que está sustituido en la posición bencílica con un grupo OH, puede prepararse siguiendo la secuencia detallada en el Esquema 1. El acoplamiento del epóxido **1** a las aminas espirocíclicas **2** a temperaturas elevadas lleva a la formación de alcoholes **IA** (Nomura, Y. *et al.* Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). La reacción puede llevarse a cabo con calentamiento convencional, o mediante calentamiento usando un aparato de microondas. Puede usarse una cantidad de disolventes en esta reacción, por ejemplo, etanol y 2-propanol. Las aminas espirocíclicas pueden ser bases libres o pueden ser sales, en cuyo caso puede añadirse una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Se indica que cuando se emplean epóxidos quirales enantiopuros (tal como (**R**)-**1** en el Esquema 1) se produce la apertura del epóxido con retención de la estereoquímica en la posición bencílica y puede obtenerse un isómero individual (**R**)-**IA** (y si se emplea el (**S**)-epóxido, el alcohol producido tendrá la estereoquímica opuesta a la que se muestra). Como alternativa, puede realizarse la separación HPLC quiral de enantiómeros o diastereoisómeros de **IA** para proporcionar enantiómeros o diastereoisómeros individuales.

ESQUEMA 1



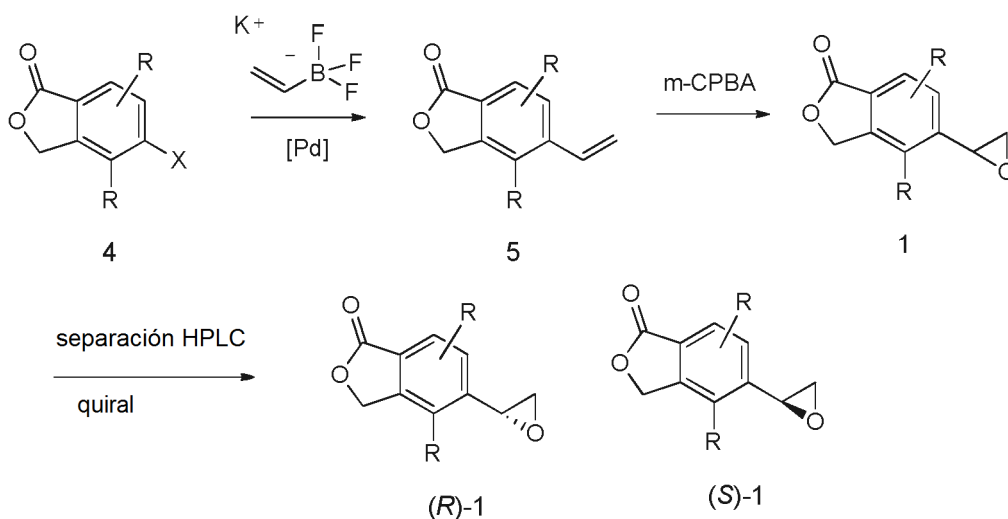
5 Los compuestos de fórmula **IB** pueden prepararse mediante la secuencia detallada en el Esquema 2. Los aldehídos o cetonas **3** pueden usarse en reacciones de alquilación reductora de aminas espirocíclicas **2** para proporcionar inhibidores de ROMK de la fórmula **IB** usando diversas condiciones de aminación reductora (por ejemplo usando cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o tetraisopropóxido de titanio, seguido de borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio).

ESQUEMA 2



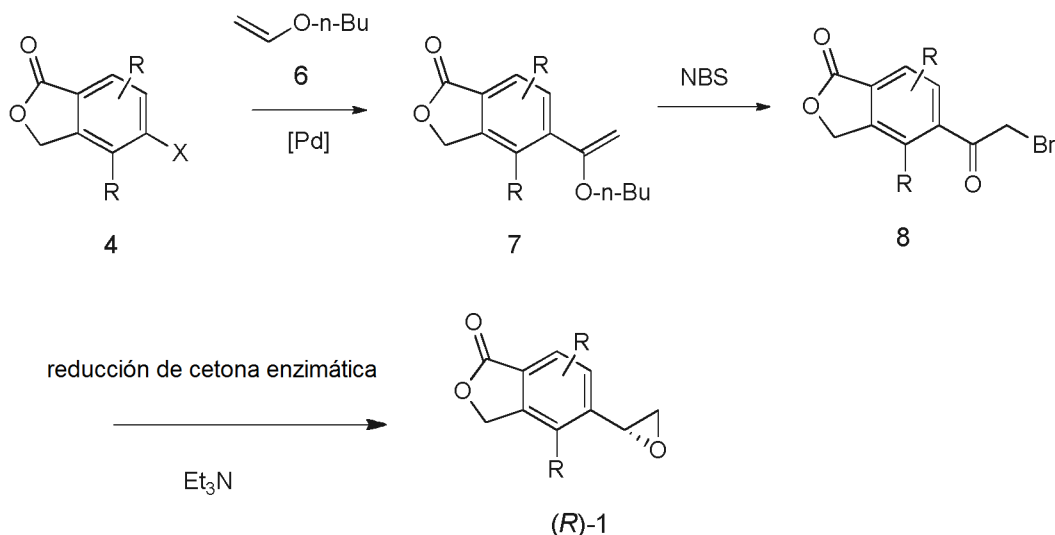
10 Los epóxidos **1** (y los enantiómeros individuales **(R)-1** y **(S)-1**) pueden prepararse siguiendo el método detallado en el Esquema 3. El tratamiento de **4** (en el que X es cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con vinil trifluoroborato de potasio disponible en el mercado (Molander, G.; Luciana, A. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(10), 3950-3956) en condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio con un ligando de fosfina apropiado da
 15 Como alternativa, pueden emplearse otros métodos, por ejemplo, usando reactivos de vinilestannano y catálisis con paladio. Los estirenos **5** resultantes pueden convertirse a los correspondientes epóxidos **1** en diversas condiciones de epoxidación, por ejemplo, con mCPBA (Fringuelli, F. *et al. Organic Preparations and Procedures International*, 1989, 21(6), 757-761). El epóxido racémico **1** puede resolverse en condiciones de cromatografía HPLC quiral para
 20 proporcionar sus enantiómeros, que pueden usarse en lugar de **1** de acuerdo con el Esquema 1.

ESQUEMA 3



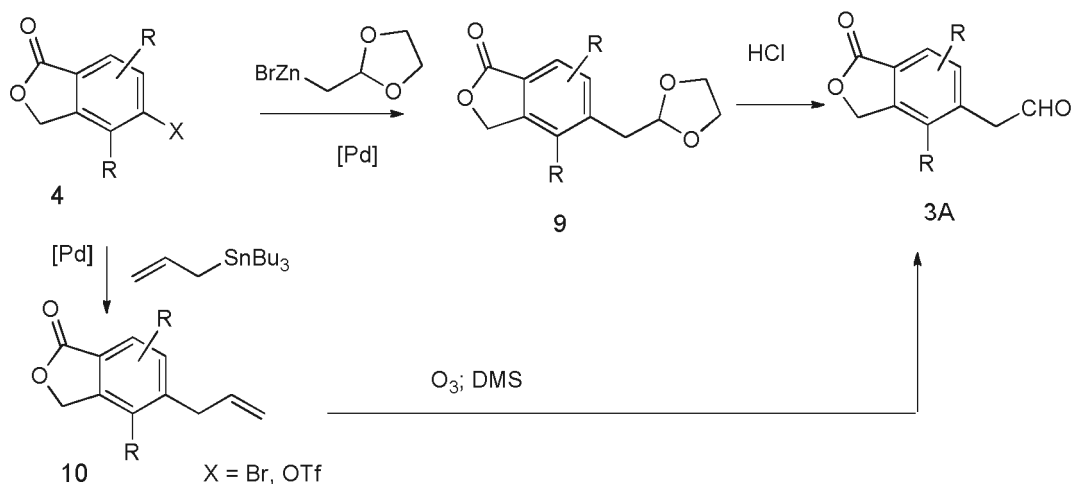
Como alternativa, pueden prepararse los epóxidos enantiopuros **(R)-1** o **(S)-1** como se muestra en el Esquema 4. El tratamiento de **4** (en el que X es bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con vinil butiléter **6** disponible en el mercado en condiciones catalizadas con paladio con un ligando adecuado (por ejemplo Pd(OAc)₂, DPPP) puede proporcionar los éteres enólicos **7**. Pueden prepararse los éteres enólicos usando otros métodos conocidos para el químico. El tratamiento de los éteres enólicos **7** resultantes con NBS u otros reactivos similares proporciona las bromometil cetonas **8** correspondientes. Estos pueden someterse a diversas condiciones de reducción de cetonas asimétricas, por ejemplo con una enzima que puede afectar a tal transformación con alta enantioselectividad. El tratamiento posterior con una base, tal como trietilamina lleva a la ciclación, proporcionando los epóxidos enantioenriquecidos **(R)-1** o **(S)-1** (dependiendo del agente reductor asimétrico).

ESQUEMA 4



Los aldehídos **3A** pueden prepararse de numerosas maneras, con dos enfoques descritos en el Esquema 5. El tratamiento de **4** (en el que X es bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con bromo(1,3-dioxolan-2-ilmetil)cinc en presencia de un catalizador de paladio apropiado y un ligando, tal como acetato de paladio (II) y complejo tri-*t*-butilfosfina-BF₄, proporciona el derivado de 1,3-dioxolan-2-ilmetil arilo **9** correspondiente. Después, pueden obtenerse los aldehídos **3A** mediante el tratamiento HCl en presencia de agua y un disolvente orgánico. Como alternativa, la reacción de **4** (en el que X es bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con aliltribulestannano en presencia de catalizador de paladio proporciona el producto de alilo **10**. La oxidación, por ejemplo con ozono, seguido de sulfuro de dimetilo, proporciona los aldehídos **3A**.

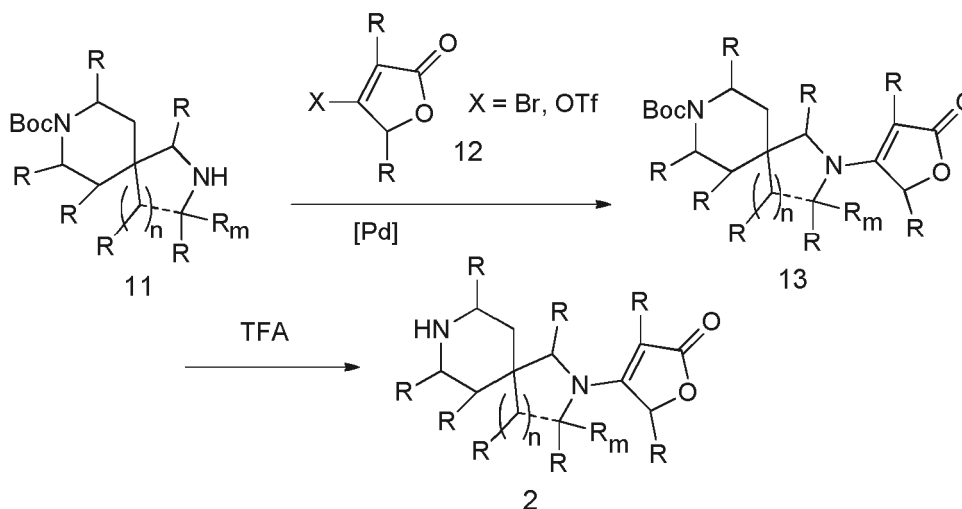
ESQUEMA 5



5 Pueden prepararse aminofuranonas espirocíclicas **2** como se describe en el Esquema 6. Las diaminas espirocíclicas o las amino lactamas (en las que R¹¹ y R¹² juntos representan un grupo carbonilo) **11**, protegidas según sea necesario (Greene, T.; Wuts, P. G. M. protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, NY 1991), pueden acoplarse a triflatos o bromuros de furanona **12** usando un catalizador de paladio y un ligando, por ejemplo acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Algunas diaminas espirocíclicas o amino lactamas **11** descritas en el presente documento están disponibles en el mercado; otras pueden prepararse como se describe en la sección experimental a continuación. 4-Bromofuran-2(5H)-ona está disponible en el mercado; otras furanonas **12** pueden prepararse como se describe en los ejemplos a continuación. Los intermedios **13** se convierten a aminofuranonas espirocíclicas **2** mediante la retirada del grupo protector, por ejemplo, el *tert*-butoxicarbonilo puede retirarse con TFA.

10

ESQUEMA 6

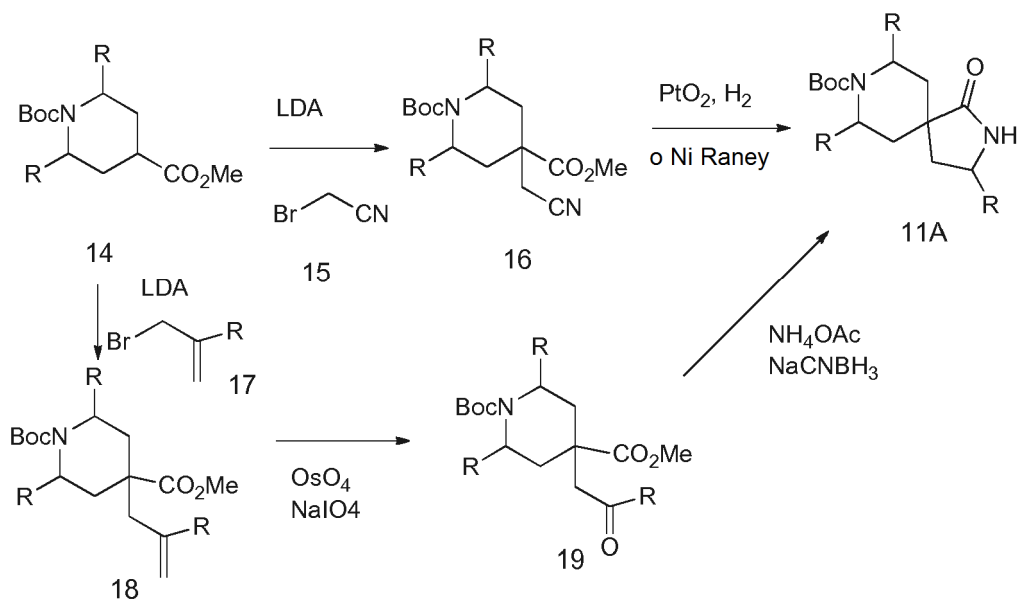


15 Las amino lactamas espirocíclicas **11A**, pueden prepararse de numerosas maneras, que incluyen las descritas en el Esquema 7. Los aminoésteres **14** disponibles en el mercado pueden alquilarse con bromoacetnitrilo **15** usando una base, tal como diisopropilamida de litio para proporcionar intermedios de nitrilo **16**. La reducción, por ejemplo usando óxido de platino e, o Níquel Raney, produce las lactamas **11A**. Como alternativa, los aminoésteres pueden alquilarse con haluros de alilo **17** usando una base, tal como diisopropilamida de litio para formar los intermedios de alilo **18**. La escisión oxidativa, empleando, por ejemplo, tetraóxido de osmio y peryodato de sodio proporciona las cetonas y aldehídos **19**. L aminación reductora con ciclación de lactama en tándem a **11A** puede realizarse de varias maneras, que incluyen mediante tratamiento con acetato de amonio y cianoborohidruro de sodio en un disolvente, tal como metanol, como se muestra a continuación.

20

25

ESQUEMA 7



La síntesis independiente de diastereómeros y enantiómeros o sus separaciones cromatográficas puede lograrse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se obtienen, si fuese necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de estereoquímica absoluta conocida o mediante espectroscopia de dicroísmo circular vibracional (VCD).

Los compuestos objeto pueden prepararse mediante la modificación de los procedimientos desvelados en los Ejemplos si fuese apropiado. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan mediante procedimientos conocidos o como se ilustran. Los siguientes ejemplos se proporcionan para el propósito de la ilustración adicional y no pretenden ser limitaciones de la invención desvelada.

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en nitrógeno o argón usando reactivos y disolventes anhidros. El progreso de las reacciones se determinó mediante cromatografía de capa fina analítica (TLC) normalmente realizada con placas para TLC revestidas previamente con E. Merck, gel de sílice 60F-254, espesor de la capa 0,25 mm o cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM).

Normalmente el sistema CL-EM analítico usado consiste en una plataforma Waters ZQ con ionización por electronebulización en modo de detección de ión positivo con un automuestreador Agilent 1100 series HPLC. La columna fue normalmente una Water Xterra EM C18, 3,0 X 50 mm, 5 μ m. El caudal fue 1 ml/min, y el volumen de inyección fue 10 ml. La detección UV estaba en el intervalo 210-400 nm. La fase móvil consistía en un disolvente A (agua más TFA al 0,06 %) y un disolvente B (acetonitrilo más TFA al 0,05 %) con un gradiente del disolvente A al 100 % durante 0,7 min cambiando al disolvente B al 100 % durante 3,75 min, mantenido durante 1,1 min, después revertiendo al disolvente A al 100 % durante 0,2 min.

Las purificaciones HPLC preparativas se realizaron normalmente usando un sistema directo de espectrometría de masas. Normalmente se realizaron en una estación de trabajo cromatográfico de Waters configurada con un sistema CL-EM que consistió en: sistema EM cuádruple Waters ZQ single con Ionización por Electronebulización, Bomba de gradiente Waters 2525, Inyector/Colector Waters 2767, Detector de PDA Waters 996, las condiciones de EM: 150-750 amu, Electronebulización Positiva, Recogida accionada mediante EM y una columna Waters Sunfire C-18 de 5 micrómetro, 30 mm (id) x 100 mm. Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (10-100 %) en agua que contenían TFA al 0,1 %. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min, el volumen de inyección fue 1800 ml, y el intervalo de detección de UV fue 210-400 nm. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales.

Las reacciones se realizaron usando irradiación con microondas se realizaron normalmente usando un Optimizador Emrys fabricado por el Personal de Química, o un iniciador fabricado por Biotage.

La concentración de las soluciones se realizó en un rotavapor a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida se realizó normalmente en un aparato de cromatografía ultrarrápida de Biotage (Dyax Corp.) sobre gel de sílice (32-63 mM, 60 Å de tamaño de poro) en cartuchos preempaquetados del tamaño indicado. Los espectros de RMN 1 H se obtuvieron en espectrómetros a 500 MHz en soluciones de CDCl_3 a menos que se indique otra cosa. Los

desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (ppm). Se usó tetrametilsilano (TEM) como referencia interna en soluciones de CD_3Cl , y se usó un pico residual de CH_3OH o TEM como referencia interna en soluciones de CD_3OD . Las constantes de acoplamiento (J) se indicaron en hercios (Hz).

5 La cromatografía analítica quiral se realizó normalmente en una de las columnas de Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA o Chiralcel OJ (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con un porcentaje indicado de etanol en hexano (% de Et/Hex) o isopropanol en heptano (% de IPA/Hep) como sistemas de disolvente isocrático. La cromatografía preparativa quiral se realizó en algunas ocasiones en una de las columnas de Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA o Chiralcel OJ (20 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con sistemas de disolvente isocráticos deseados en cromatografía analítica quiral o mediante condiciones de fluido supercríticos (SFC). Como alternativa, la cromatografía preparativa quiral fue mediante condiciones de fluidos supercríticos (SFC) usando una de las columnas de Chiralpak AS, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak IC o Chiralcel OJ-H (250 x 21,2 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.). Cuando se proporciona tiempos de retención en los ejemplos y en las Tablas, no se pretende que sea una característica definitiva de un compuesto en particular ya que, como conocen los expertos en la materia, los tiempos de retención variarán y el tiempo y/o el orden de elución del pico puede cambiar dependiendo de las condiciones cromatográficas, tales como la columna usada, la condición de la columna y el sistema de disolvente y los instrumentos usados.

20 La concentración de las soluciones generalmente se llevó a cabo en un rotavapor a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (malla de 230-400). Los espectros de RMN se obtuvieron en una solución de CDCl_3 a menos que se indique otra cosa. Las constantes de acoplamiento (J) están en hercios (Hz).

25 Las abreviaturas y acrónimos usados en el presente documento incluyen: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (Ac); $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ (OAc); ácido acético (AcOH; HOAc); 1-cloroetilcloroformiato (ACE-Cl); 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); *t*-butiloxicarbonilo (Boc o BOC); dicarbonato de di-*t*-butilo ($(\text{BOC})_2\text{O}$, Boc_2O); benciloxicarbonilo (Cbz); Ciclopentil metil éter (CPME); Carbonildiimidazol (CDI); trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST); dibencilidenoacetona (dba); 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); 1,2-dicloroetano (DCE); diclorometano (DCM); dimetoxietano (DME); hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H); *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, DIPEA, base de Hunig); di-isopropilamina (DIPA); 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf, DPPF); peryodinano de Dess-Martin (DMP); 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona; sulfuro de dimetilo (DEM); sulfóxido de dimetilo (DEMO); *N,N*-dimetilformamida (DMF); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); dimetilacetamida (DMA; DMAC); 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP); acetato de etilo (EtOAc); éter dietílico (éter o Et_2O); 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, EDAC o EDCI); hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); hexano (Hex); hexametilfosforamida (HMPA); hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT); isopropanol (IPA); acetato de isopropilo (IPAc); bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs); hidruro de litio y aluminio (LAH); diisopropilamida de litio (LDA); ácido 3-cloroperoxi-benzoico (mCPBA); metanol (MeOH); CH_3SO_2- (mesilo o Ms); sulfonilcloruro de metano o cloruro de mesilo (MsCl); ácido metanosulfónico (MsOH); metil *tert*-butil éter (MTBE); nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADP); N-bromo succinimida (NBS); N-clorosuccinimida (NCS); N-yodosuccinimida (NIS); N-metilmorfolina-N-óxido (NMO); N-metil morfolina (NMP); hexametildisilazida de sodio (NaHMDS); triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃); clorocromato de piridinio (PCC); fenilo (Ph); éter de petróleo (PE o éter de combustible); *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$); *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) que puede formar complejos con CH_2Cl_2 ; fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF); cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBS-Cl); trietilamina (TEA); ácido trifluoroacético (TFA); $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ (Tf); ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico, TfOH); trifluorometanosulfónico anhídrido (anhídrido triflico, $(\text{Tf})_2\text{O}$); 2-tetrahidrofurano (THF); *N,N,N',N'*-Tetrametiletildiamina (TMEDA); ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH); Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos); tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfonio (XtalFluor-E®); 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos). Abreviaturas adicionales y acrónimos son: material de partida (MP); matraz de fondo redondo (RB o RBF); acuoso (ac.); acuoso saturado (sat'd); una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera); cromatografía líquida a presión media (MPLC); cromatografía líquida de alta presión (HPLC); HPLC preparativa (HPLC prep); cromatografía ultrarrápida (FC); cromatografía líquida (CL); cromatografía de fluidos supercríticos (SFC); cromatografía de capa fina (TLC); TLC preparativa (TLC prep); espectro de masas (em o EM); cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM, CLEM o CL/EM); volumen de columna (CV); temperatura ambiente (ta, t.a. o TA); hora(s) (h o h); minuto(s) (min); tiempo de retención (T_r); gramo(s) (g); miligramo(s) (mg); mililitro(s) (ml); microlitro(s) (ml); milimol (mmol); volumen:volumen (V/V). CELITE® es un nombre de marca comercial para tierra de diatomeas, y SOLKA FLOC® es un nombre de marca comercial para celulosa en polvo. X o x pueden usarse para expresar el número de veces que la acción se repitió (por ejemplo, se lavó con 2 x 200 ml de HCl 1 N) o para transmitir una dimensión (por ejemplo, la dimensión de una columna es 30 x 250 mm).

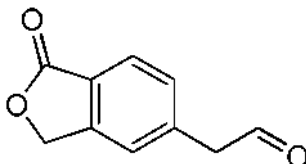
60 Los siguientes procedimientos son representativos para la preparación de intermedios para preparar los productos finales descritos en los Ejemplos que siguen a continuación. Estos ejemplos se proporcionan para el propósito de ilustración adicional solamente y no pretenden ser limitantes en la invención desvelada.

65 Se entiende que un centro quiral en un compuesto puede existir en las estereoisomerías "S" o "R", o como una mezcla de ambas. En muchos de los ejemplos, los compuestos que tienen un centro quiral se separaron en estereoisómeros individuales (por ejemplo, denominados como Isómero A e Isómero B, o isómeros de elución más rápida/lenta), o cada uno se obtuvo sintéticamente a partir de un intermedio de isómero individual. Excepto para un

centro quiral el la mezcla precursora, no se determinó la estereoquímica absoluta (*R* o *S*) de cada uno de los isómeros separados, a menos que se indique específicamente otra cosa.

5 Los intermedios descritos a continuación pueden denominarse en el presente documento mediante su número precedido por "I-". Por ejemplo, el Intermedio 4A se acorta a I-4A.

INTERMEDIO 1



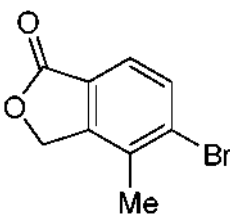
10

(1-Oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

15 Etapa A: 5-(1,3-Dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona: Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l equipado con una barra de agitación, válvula firestone, termopar, condensador y manta de calentamiento se cargó con tetrafluoroborato de tri-*t*-butil fosfonio (500 mg, 1,72 mmol), acetato de paladio (II) (250 mg, 1,1 mmol) y 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (100 g, 470 mmol). Se añadió DMF (1,88 l) al matraz, y la mezcla se desgasificó tres veces alternando el vacío y se purgó con nitrógeno. Se añadió una solución de bromo(1,3-dioxolan-2-ilmetil)cinc disponible en el mercado (1,03 l, 516 mmol) a través de una cánula y la mezcla se desgasificó tres veces. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. El análisis mediante HPCL-EM indicó que la reacción no se había completado. La mezcla se agitó a 85 °C durante más de 5 h. Después, se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 2-metilTHF (2 l) y salmuera y la mezcla se agitó durante 5 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-metilTHF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con salmuera (4 l cada una), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 1,5 kg), eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano para proporcionar 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona. **CL-EM** (IE, *m/z*): 221 [M+1]⁺.

25 Etapa B: (1-Oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído: Se combinó 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona (61 g, 280 mmol) con agua (2,2 l) en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con un adaptador Claisen, termopar, barra de agitación y burbujeador de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa de HCl (2 M, 1,14 l, 2,29 mol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 8 h. Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con 2 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído. **CL-EM** (IE, *m/z*): 177 (M+1)⁺.

35 INTERMEDIO 2



40 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

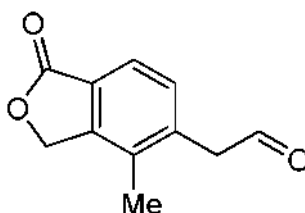
45 Etapa A: (3-bromo-2-metilfenil)metanol: A una solución de ácido 3-bromo-2-metil benzoico (35 g, 163 mmol) en THF (200 ml) se le añadió Complejo Borano THF (1,0 M, 212 ml, 212 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 24 h. La TLC mostró un solo punto de producto. La reacción se detuvo con agua. El disolvente THF se retiró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con HCl 1 N, carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (3-bromo-2-metilfenil)metanol. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

50 Etapa B: 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona: A un matraz cargado con (3-bromo-2-metilfenil)metanol (6,0 g, 30 mmol) se le añadió una solución de TFA 1 M de trifluoroacetato de talio (16,2 g, 29,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. El análisis mediante mostró el material de partida restante. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se bombeó a alto vacío durante 30 min para asegurar la retirada completa del TFA. Después, al residuo se le añadió cloruro de paladio (II) (529 mg, 2,98 mmol), cloruro de litio (2,53 g, 59,7 mmol), óxido de magnesio (2,41 g, 59,7 mmol) y MeOH (150 ml). La reacción se lavó abundantemente con CO dos veces y se mantuvo en CO a temperatura ambiente. El análisis mediante CL mostró un gran punto de producto

después de 2 horas. A esta solución se le añadió acetato de etilo para precipitar las sales. La solución de color negro se filtró a través de un lecho de CELITE®, se lavó con EtOAc, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

5

INTERMEDIO 3

10 (4-Metil-1-oxo-13-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

Etapa A: 4-Metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: A un matraz cargado con 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (320 mg, 1,409 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron tri-n-butilestaño de alilo (0,655 ml, 2,11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (244 mg, 0,211 mmol), cloruro de litio (179 mg, 4,23 mmol) y tolueno (15 ml). La reacción se purgó con nitrógeno 2 veces, después se calentó a reflujo durante 4 horas. El producto se separó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

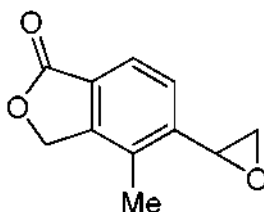
15

Etapa B: (4-Metil-1-oxo-13-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído: Una solución de la olefina anterior (220 mg, 1,2 mmol) en MeOH (20 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución se burbujeó ozono hasta que la reacción se volvió azul. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción para retirar el exceso de ozono, seguido de la adición de DEM (0,870 ml, 11,7 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

20

INTERMEDIO 4

25

4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

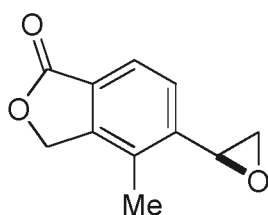
Etapa A: 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona: 5-Bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (598 mg, 4,47 mmol), trifluoroborato de vinil potasio (507 mg, 2,23 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (182 mg, 0,223 mmol) y TEA (0,622 ml, 4,47 mmol) se añadieron a 10 ml de etanol en un tubo de microondas de 20 ml. El tubo se cerró herméticamente y se desgasificó, después calentó a 140 °C durante 20 min. El análisis por CL-EM mostró un pico de producto. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera dos veces, se secó y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía MPLC usando una columna de Redi-sep de 120 g y un sistema de disolvente de EtOAc al 0-80 %/Hexano para producir 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03(dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); CL-EM: M+1 = 175;

35

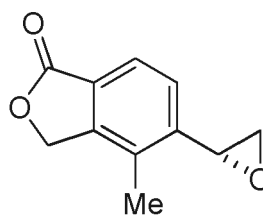
Etapa B: 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: Se añadió 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,46 g, 8,38 mmol) a DCM (25 ml) a 0 °C, después se añadió mCPBA (2,89 g, 16,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez cada vez con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía MPLC a través de una columna de Redi-sep de 120 g qu eluyó con un sistema de disolvente de EtOAc al 0-80 %/hexano para producir el 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona diana. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,27 (t, J = 4 Hz, 1H), 2,735 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). CL-EM: M+1=191.

45

INTERMEDIOS 4A Y 4B (Método 1)



Elución más rápida 4A



Elución más lenta 4B

4A: 4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

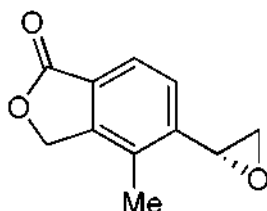
5 4B : 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se resolvió 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona racémica en una columna ChiralPak® AD-H (5x25 cm) en condiciones de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en un instrumento Berger MGIII para SFC preparativa. El racemato se diluyó a 50 mg/ml en 1:1 DCM:MeOH. La separación se logró usando EtOH al 10 %/CO₂, caudal 100 ml/min, 10 MPa (100 bar), 25 °C. Las inyecciones de 500 ul se espaciaron cada 2,12 min. El epóxido rápido (4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona, 4B) eluyó en primer lugar y el epóxido lento, (4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona, 4A) eluyó en segundo lugar.

Como alternativa, la resolución podría haberse logrado usando una fase móvil de MeOH al 8 %/CO₂ al 98 % con un caudal de 100 ml/min. En ese caso, la muestra se preparó disolviendo metanol, 20 mg/ml, y usando un volumen de 1 ml por inyección. Después de la separación, las fracciones secaron a través de un evaporador rotatorio a una temperatura de baño de 40 °C.

La estereoquímica absoluta de cada enantiómero se dedujo basándose en la determinación de la estructura cristalina de rayos X de un compuesto final fabricado con 4B y por éster de Mosher y éster de Tros. El análisis de RMN H de los ésteres se realizó partiendo de 4B. Ambos isómeros epóxido encuentran utilidad en la presente invención.

INTERMEDIO 4B (Método 2)



4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

30 Etapa A: 3-hidroxi-2-metil fenol: A un RB de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador de cabeza, se cargó NaBH₄ (87,0 g, 2,30 mol) y THF (3,0 l) y la suspensión resultante se enfrió a 10 °C. Después, a la suspensión se le añadió en porciones ácido 3-hidroxi-2-metil benzoico (175 g, 1,15 mol) durante 20 min (T_{máx} 17 °C). Ase formó una suspensión agitable, y se dejó en reposo durante 45 min adicionales a 10-15 °C después de que se añadiera lentamente BF₃-OEt₂ (321 ml, 2,53 mol) durante 1,5 horas. La suspensión se dejó en reposo a 10 °C-15 °C durante 2 h, después se realizó el ensayo para completar la reacción (conversión del 98,5 %). La suspensión se enfrió a < 10 °C y se inactivó con 931 ml de MeOH lentamente durante 1,5 h (desprendimiento de gas). La suspensión resultante se dejó en reposo durante una noche a TA. El lote se enfrió a < 10 °C, después se inactivó con HCl 1 N (1,5 l) para conseguir una solución homogénea (pH de la solución ~ 1), que se dejó en reposo durante 30 min y después los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria a aproximadamente un volumen de reacción total de 1,8 l (la temperatura del lote se ajustó a 50 °C; temperatura interna del concentrado después de la evaporación rotatoria fue de ~ 40 °C). La suspensión se mantuvo a 45 °C durante 30 min, después se enfrió lentamente a 15 °C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua fría (15 °C) (2 x 300 ml), que proporcionó 3-hidroxi-2-metil fenol. RMN ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 6,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

45 Etapa B: 4-Bromo-3-hidroxi-2-metil fenol: Se disolvió 3-hidroxi-2-metil fenol (113,9 g, 824,0 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (850 ml) y ácido trifluoroacético (750,0 ml, 9,735 mmol) en un matraz de 3 bocas de 5 l en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -33 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (141 g,

791 mmol) durante 15 minutos, con la temperatura durante la adición en el intervalo de -35 a -33 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante un tiempo adicional de 15 min, tiempo durante el cual la temperatura decreció a -40 °C. El baño de refrigeración se retiró, y se añadió carbonato de potasio (741,0 g, 5,358 mmol) diluido con agua hasta un total de 1,0 l. Se observó desgasificación y la temperatura se incrementó a 25 °C. Se añadió MTBE (1,5 l) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron. La capa acuosa se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con MTBE (1 l) + EtOAc (500 ml), y después MTBE (500 ml) + EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (240 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se retiró por filtración, se lavó con MTBE adicional y se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (684 ml, 2 volúmenes) y la suspensión se calentó a 40 °C para producir una solución homogénea. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron seis volúmenes de heptano y la suspensión se agitó durante una noche. La suspensión se filtró, y los cristales se lavaron con 4:1 heptano:MTBE (500 ml), seguido de heptano (500 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol. RMN ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Etapa C: 5-Hidroxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona: A un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador de hélice, entrada de N₂ y condensador se le cargaron 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol (100 g, 461 mmol), CuCN (83,0 g, 921 mmol) y DMF (500 ml). La solución se roció con N₂ durante 15 min, después se calentó a 145 °C para obtener una solución homogénea. La solución se dejó en reposo a 145 °C durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió a 95 °C. Se añadieron 41,5 ml de agua (rociado con N₂), y la reacción se dejó en reposo durante 20 h. La reacción se enfrió a TA, después los sólidos se filtraron a través de SOLKA FLOC® y la torta se lavó con 50 ml de DMF. A un matraz de 3 l que contenía 1 l de EtOAc se le añadió el filtrado de DMF. Se formó un revestimiento de precipitado en el fondo del matraz. La suspensión de DMF/EtOAc se filtró a través de SOLKA FLOC® y la torta se lavó con 250 ml de EtOAc. El siltrado resultante se lavó con una solución de salmuera al 5 % (3x500 ml). Las capas acuosas se extrajeron con 500 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Los sólidos se suspendieron en 250 ml de MTBE a TA, después se filtraron y se lavaron con 100 ml de MTBE. Los sólidos se secaron al vacío a TA, proporcionando 5-hidroxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

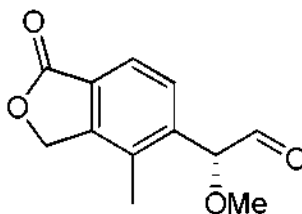
Etapa D: 4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il trifluorometanosulfonato Se suspendió 5-hidroxi-4-metil-3H-isoben-zofuran-1-ona (46,8 g, 285 mmol) en diclorometano (935 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador de hélice en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (59,5 ml, 427 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 3,8 °C. Se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (67,4 ml, 399 mmol) mediante un embudo de adición durante 50 min, manteniendo the temperatura < 10 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 min más, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), después se agitó con DARCO® KB (carbono activado, 25 g) durante 15 min. La mezcla bifásica se filtró sobre SOLKA FLOC®, se lavó con diclorometano adicional, y se transfirió a un embudo de decantación, trás lo cual se diluyó con agua adicional (300 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera al 10 % (200 ml). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El sólido se adsorbió en gel de sílice (27,5 g) y eluyó a través de una capa de gel de sílice (271 g) con acetato de etilo al 25 %/hexanos. La solución resultante se concentró al vacío con el producto cristalizó durante la concentración. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con heptano y se secó al vacío y con nitrógeno, proporcionado 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa E: 5-(1-Butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona: A un matraz de 3 bocas de 1 l se le cargó el 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (63,0 g, 213 mmol), DMF (315 ml), butil vinil éter (138 ml, 1063 mmol), después Et₃N (35,6 ml, 255 mmol). La solución se roció con N₂ durante 20 min. A la solución se le añadió Pd(OAc)₂ (1,19 g., 5,32 mmol) y DPPP (2,41 g., 5,85 mmol) y se roció durante 10 min más, después se calentó a 80 °C. Después de una 1 h de reposo, la solución se enfrió a < 10 °C, después se inactivó con 630 ml de EtOAc y se lavó con NH₄Cl al 5 % (2 x 315 ml), salmuera al 10 % (2 x 315 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se lavó abundantemente con EtOAc (3 x 100 ml) para retirar el exceso de butil vinil éter, proporcionado 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona en bruto. RMN ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Etapa F: 5-(2-Bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona: A un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador de hélice se le añadió 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona en bruto (55,8 g) y THF (315 ml). La solución se enfrió a < 5 °C después de que se añadiera agua (79 ml) y la solución se mantuvo a < 5 °C. Después, se añadió en porciones NBS (41,6 g) mientras que se mantenía la T_{máx} = 19 °C. Después, la solución se calentó a TA durante 30 minutos. Se añadió HBr (48 %, 0,241 ml) y la reacción se dejó en reposo a TA durante aproximadamente 1 h, tiempo después del cual se añadieron 236 ml de agua al lote. Se usó un baño de agua para mantener la temp. a 20 °C. Se añadieron otros 315 ml de agua (composición del disolvente THF:agua 1:2) y la suspensión se enfrió a 15 °C. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con THF:agua 1:2 frío (15 °C): lavado para desplazamiento con 150 ml seguido de lavado de la suspensión con 100 ml. Los sólidos se secaron al vacío a TA para proporcionar 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)

Etapa G: 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona: Se cargó 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona: (48,8 g., 181 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador de hélice, termopar y manta de calefacción. Se añadió 2-propanol (1,22 l), seguido de 610 ml de un tampón de fosfato de potasio 0,1 M a pH 7. La solución tampón (610 ml) se cargó a un erlenmeyer de 1,0 l, y se añadieron 2,44 g de NADP al erlenmeyer y se giró para disolverlo. Se añadió una enzima reductora, KRED MIF-20 (2,44 g) (disponible de Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, tel. 1-650-421-8100) al matraz erlenmeyer y la mezcla se giró para disolver los sólidos. La solución resultante se añadió al matraz de fondo redondo de 5 l, que después se calentó a 28 °C y se dejó en reposo durante 6 horas, momento en el que la reacción se enfrió a TA y se añadió trietilamina (50,2 ml, 360 mmol). La solución resultante se dejó en reposo a 40 °C durante 1 h. La solución de suspensión ligera se enfrió a TA, después de lo cual se añadieron 122 g de NaCl. La solución se dejó en reposo a TA, después se extrajo con 1,22 l de acetato de isopropilo (IPAc). La capa acuosa se extrajo de nuevo con 400 ml de IPAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 400 ml de una solución de salmuera al 20 %, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes se recogieron en 100 ml de IPAc (suspensión espesa). Se añadieron hexanos (400 ml) y la suspensión se dejó en reposo a TA, después se filtró y se lavó con una solución de Hexanos:IPAc 5:1 (150 ml). Los sólidos cristalinos se secaron al vacío a TA para proporcionar 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10 (dd, J = 4,0, 2,8, 1H), 3,26 (dd, J = 5,6, 4,0, 1H), 2,72 (dd, J = 5,6, 2,8, 1H), 2,42 (s, 3H).

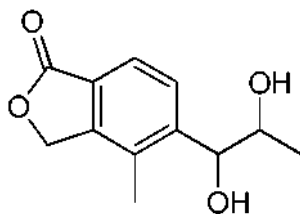
20 INTERMEDIO 5

25 (R)-2-Metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)acetaldehído

Etapa A: (R)-5-(2-Hidroxi-1-metoxietil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A una solución de (S)-4-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (2,00 g, 10,5 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,100 g, 0,526 mmol). Después de calentar a 80 °C durante 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 0-45 %/Hexano. CL-EM (IE, m/z): 223,2 (M+1)⁺.

Etapa B: (R)-2-Metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)acetaldehído: Se disolvió (R)-5-(2-hidroxi-1-metoxietil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (500 mg, 2,25 mmol) en DCM (10 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (954 mg, 2,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El producto en bruto se usó directamente. CL-EM (IE, m/z): 239,2 (M+H₂O+1)⁺.

35 INTERMEDIO 6

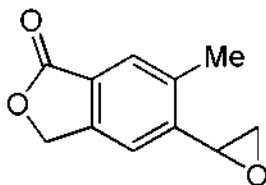
40 5-(1,2-Dihidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: (E)-4-Metil-5-(prop-1-en-1-il)isobenzofuran-1(3H)-ona: A Pd(dppf)Cl₂ (0,220 g, 0,338 mmol), K₃PO₄ (6,75 ml, 1 M en agua, 6,75 mmol) en THF (22 ml) se le añadió (E)-trifluoro(prop-1-en-1-il)borato de potasio (0,749 g, 5,06 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo (I-4B, Método 2, etapa D, 1,0 g, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona-hexanos (0-50 %) como fase móvil para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 189

Etapa B: 5-(1,2-Dihidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A (E)-4-metil-5-(prop-1-en-1-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (300 mg, 1,59 mmol) en acetonitrilo/agua (10/1, 18 ml) se le añadió NMO (243 mg, 2,07 mmol) y dihidrato de osmiato de potasio (VI) (29,4 mg, 0,080 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta

se agitó a ta durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice, se aclaró con MeOH al 10 %/DCM. El producto en bruto se purificó con columna cromatografía (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 223

5 INTERMEDIO 7

10 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una mezcla de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (15,0 g, 70,4 mmol), alil-tributil-estannano (25,6 g, 77,5 mmol), LiCl (11,8 g, 282 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,2 g, 1,0 mmol) en 100 ml de tolueno se calentó en N₂ a 90-100 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con 250 ml de EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó a través de columna (DCM/Éter de petróleo =1:5) para dar el compuesto del título.

Etapa B: 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (13,5 g, 45,2 mmol) en 200 ml de DCM/MeOH (V/V=1:1) se le burbujeó O₃ a -78 °C durante 30 min, y se burbujeó N₂ durante otros 15 min a -78 °C. Después, se añadieron 20 ml de Me₂S, y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche antes de concentrarse a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y después se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones NaBH₄ (5,90 g, 155 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con ácido cítrico (ac.) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc/Éter de petróleo=1:5) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Etapa C: 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución enfriada (0 °C) de 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona (9,00 g, 50,6 mmol) en 100 ml de TfOH se le añadió NIS (12,5 g, 55,6 mmol), después la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se vertió en hielo-agua (500 ml). La solución se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Éter de petróleo=1:5) para dar la 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona deseada y el subproducto regioisómero 5-(2-hidroxietil)-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,93 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Etapa D: 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona: A un matraz cargado con 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (6,00 g, 19,7 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (452 mg, 0,493 mmol), PPh₃ (1 g, 4 mmol) y NMP (50 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 50 °C durante 10 min, seguido de la adición de CuI (375 mg, 1,97 mmol). Después de la mezcla se calentó durante otros 10 min, se añadió Sn(CH₃)₄ (5,30 g, 29,6 mmol) en la reacción y se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

Etapa E: metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil: A una solución de 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,20 g, 6,25 mmol) y TEA (2,5 g, 25 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió MsCl (1,40 g, 12,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El compuesto del título recogido se usó durante la siguiente etapa sin ninguna purificación.

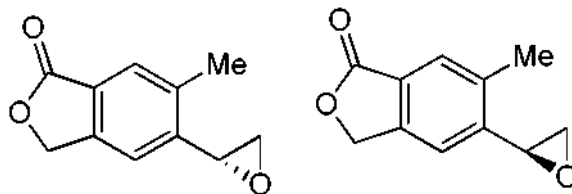
Etapa F: 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil (2,00 g, 7,41 mmol) y TEA (5 ml) en DCM (50 ml) se le añadió lentamente DBU (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, y después se diluyó con 50 ml de DCM, se lavó con HCl 2 N en tres veces y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por TLC prep para dar 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa G: 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,00 g, 5,75 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,50 g, 17,4 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel indicador de KI no cambió de color. La capa orgánica se lavó con salmuera y después

se concentró. El residuo se purificó a través de una columna de sílice para dar el compuesto del título. CL-EM M+1 (calc. 191, encontrado 191).

INTERMEDIOS 7A y 7B

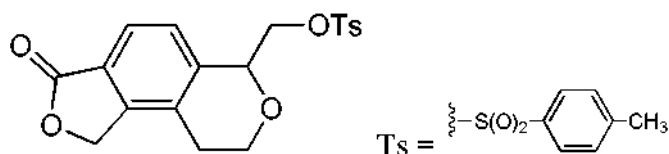
5



(*R*)-6-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona y (*S*)-6-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona: Los compuestos de los títulos se obtuvieron por separación SFC quiral de la 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona racémica (I-7) usando una columna chiralpak AD (250 mm X 50 mm, 10 μm); fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH, A:B = 85:15 a 250 ml/min. Primer pico en eluir (Isómero 7A): RMN H 400 MHz CDCl₃, δ 7,68 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,24 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 2,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 4,0 Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H); segundo pico en eluir (Isómero 7B): 400 MHz CDCl₃, δ 7,68 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 2,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 4,0 Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

15

INTERMEDIO 8



20

(3-oxo-3,6,8,9-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato

Etapa A: 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona: A una solución de 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (5,00 g, 23,5 mmol) a 0 °C en TfOH (100 ml) se le añadió NIS (5,55 g, 24,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche; el análisis de CL de la mezcla de reacción indicó la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua (1 l) con agitación. Después, a la solución se le añadió EtOAc (500 ml) y posteriormente se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad; el material resultante se absorbió en gel de sílice y se separó con el sistema de disolvente de (hexanos/EtOAc = 1/1) para producir 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

25

30

Etapa B: 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (2,42 g, 7,13 mmol), alitributilestano (2,36 g, 7,13 mmol), LiCl (1,50 g, 35,7 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (200 g, 0,173 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 90-100 °C en N₂ durante una noche; la CL indicó que la reacción llegó a la finalización, a la solución se le vertió EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, se absorbió en gel de sílice y después se separó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

35

Etapa C: 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona: A una solución de 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,27 g, 5,02 mmol) en MeOH (50 ml) y DCM (50 ml) se le burbujeó O₃ a -78 °C hasta que la solución se volvió de color azul; el exceso de ozono se retiró a alto vacío. Después de cambiar el color de la solución a incoloro, se añadió NaBH₄ (0,8 g, 20 mmol) a la mezcla de reacción y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CL y TLC indicó que la reacción había llegado a la finalización. El disolvente se retiró a alto vacío; después el residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo orgánico se absorbió en gel de sílice y se separó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

40

45

Etapa D: 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,460 g, 1,78 mmol), tributil(vinil)estano (0,676 g, 2,13 mmol), LiCl (0,224 g, 5,33 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (0,10 g, 0,087 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 100-110 °C en N₂ durante una noche después de que TLC indicara que la reacción había llegado a la finalización. Después, se vertió EtOAc (100 ml) en la solución y se lavó con salmuera, después con agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió en gel de sílice y se separó sobre una columna de sílice para dar el compuesto del título.

50

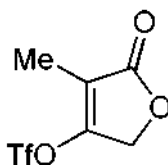
Etapa E: 4-(2-hidroxietil)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona: Se añadió 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,2 g, 5,9 mmol) a una matraz que contenía una barra de agitación. Después, al matraz se le añadió diclorometano (20 ml). El matraz se puso en un baño frío de 0 °C; al matraz se le vertió mCPBA (1,5 g, 8,8 mmol)

55

y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche; la CL así como TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicaron que la reacción había llegado a la finalización. La solución se trató con diclorometano y se lavó con NaHCO₃, Na₂S₂O₃ y agua, la capa orgánica después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, después se trató con AcOH (20 ml) y se agitó durante una noche; la CL indicó la formación del producto ciclado. El disolvente se retiró y el residuo resultante se absorbió en gel de sílice y el compuesto del título se aisló con el sistema de disolvente de hexanos/EtOAc (1/1).

Etapa F: (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato: Se trató 6-(hidroximetil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6H)-ona en DCM (10 ml) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,40 g, 2,3 mmol); a la mezcla se le añadió piridina (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,5) y CL indicaron el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con NaCl, agua y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, se absorbió en gel de sílice y después se sometió a purificación sobre gel de sílice; el compuesto del título se aisló con el sistema de disolvente de hexanos/EtOAc (1/0,5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,781 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,727 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,367 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,257 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,206 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,253 (s, 2H), 5,110 (s, 1H), 4,481-4,452 (m, 2H), 4,419-4,385 (m, 2H), 4,196-4,153 (m, 2H), 2,495 (s, 3H).

INTERMEDIO 9

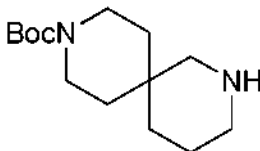
trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo

Etapa A: 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo: A una solución de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (5,05 g, 35,0 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (1,81 ml, 35,0 mmol) durante 2 h. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,322-4,274 (m, 2H), 2,455 (s, 2H), 1,991 (s, 3H), 1,337-1,309 (t, 3H).

Etapa B: 4-hidroxi-3-metilfuran-2(5H)-ona: Se trató 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (7,81 g, 35 mmol) con bromuro de hidrógeno (0,040 ml, 48 %, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. El precipitado se recogió por filtración seguido del lavado con acetato de etilo para dar 4-hidroxi-3-metilfuran-2(5H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,595 (s, 2H), 3,314 (s, 1H), 1,668 (s, 3H).

Etapa C: 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il trifluorometanosulfonato: A una solución de 4-hidroxi-3-metilfuran-2(5H)-ona (400 mg, 3,51 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,612 ml, 5,26 mmol) y anhídrido triflico (0,711 ml, 4,21 mmol). La reacción temperatura se mantuvo a -78 °C durante 0,5 h antes de calentarse a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N (3 veces 100 ml), después con una solución diluida de bicarbonato de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 247,0.

INTERMEDIO 10

3,8-diazaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo

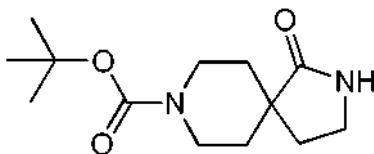
Etapa A: 4-(hidroximetil)piperidincarboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 70 g de LiAlH₄ en 1500 ml de THF se enfrió a 0 °C, después se añadieron gota a gota 180 g de 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo en THF. Cuando la reacción finalizó, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y Na₂SO₄ anhidro sólido. Se añadió agua hasta que la solución se volvió transparente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: 4-formilpiperidincarboxilato de *tert*-butilo: La solución de 200 ml de DEMO en CH₂Cl₂ enfriado a -78 °C, se añadieron gota a gota 118 ml de (COCl)₂. Después, también se añadieron gota a gota 255 g de 4-(hidroximetil)piperidincarboxilato de *tert*-butilo. La mezcla se agitó durante 4 h. Después de que la reacción finalizara, se añadieron 638 ml de Et₃N a -78 °C. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: 4-formil-4-propilpiperidincarboxilato de *tert*-butilo: Se disolvió 4-formilpiperidincarboxilato de *tert*-butilo en 66 ml de acrilonitrilo, y se añadieron 5 g de una solución ac. al 50 % de hidróxido de sodio, después la mezcla se calentó a 50 °C, hasta que se consideró finalizada la reacción por TLC. Después, la mezcla se vertió en 700 ml de éter, después se lavó con salmuera y se purificó con cromatografía en columna para proporcionar compuesto del título.

Etapa D: 3,8-diazaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo: Se disolvió 4-formil-4-propilpiperidincarboxilato de *tert*-butilo (30 g) en una solución saturada de amoniaco en metanol, y se añadieron 15 g de Ni Raney. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C a 80 atmósferas de presión de alta presión de 2 l. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3,8-diazaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo.

INTERMEDIO 11

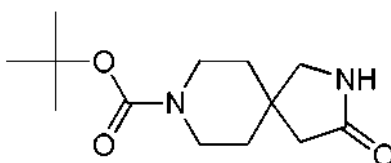


1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto del título está disponible en el mercado de una serie de vendedores, por ejemplo, Shanghai AQ BioPharma Co., Ltd, n.º de catálogo ABP1882. Como alternativa, puede prepararse de varias maneras, que incluyen el procedimiento descrito a continuación.

Etapa A: 4-metil 4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo: A una solución de 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo disponible en el mercado (200 g, 0,82 mol) en THF anhidro (2 l) se le añadió gota a gota LDA (2 M en THF, 575 ml, 1,15 mol) a -65 °C en N₂. La mezcla se agitó a -65 °C durante 1,5 h. A la mezcla se le añadió bromoacetnitrilo (148 g, 1,23 mol) en THF anhidro (500 ml) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 1 h, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (800 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción combinada se concentró al vacío para dar un producto en bruto, que se extrajo con acetato de etilo (1 l tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l) y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (a partir de éter de petróleo a 2/1) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,900-3,750 (m, 5H), 3,120-3,000 (m, 2H), 2,612-2,562 (m, 2H), 2,190-2,111 (m, 2H), 1,590-1,502 (m, 2H), 1,402 (s, 9H).

Etapa B: 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una suspensión de 4-metil 4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (70,0 g, 247,9 mmol) y Ni Raney (60 g) en MeOH (1500 ml) y NH₃·H₂O (80 ml) se agitó a MPa de presión de hidrógeno a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío para dar un producto en bruto, que se lavó con acetato de etilo (200 ml) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 2H), 1,51-1,41(m, 11H)

INTERMEDIO 12



éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

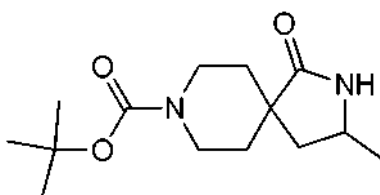
Etapa A: 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una suspensión de NaH (74,0 g, 2,16 mol 1,05 equiv, 70 %) en tetrahidrofurano (2000 ml) a 0 °C, después se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (514 g, 2,06 mol, 1,05 equiv, 98 %) con agitación a 0 °C. Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 g, 1,97 mol, 1,00 equiv., 98 %) en tetrahidrofurano (1200 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de 2000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x1000 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con 1x1000 ml de hexano y se secó para proporcionar 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Etapa B: 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(nitrometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3000 ml se puso carbonato de potasio (93,2 g, 662 mmol, 0,50 equiv.) y DEMO (2000 ml). La solución resultante se calentó a 80 °C. Esto se siguió de la adición de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (368 g, 1,30 mol, 1,00 equiv., 95 %) y CH_3NO_2 (417 g, 6,70 mol, 5,00 equiv., 98 %) lentamente. La solución resultante se agitó durante 120 min a 90 °C. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con HCl (0,5 mol/l) y se diluyó con 2000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x1500 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1x2000 ml de agua y 1x2000 ml de salmuera saturada, se secó y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20~1:15~1:10) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico: Una mezcla de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(nitrometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (330 g, 990 mmol, 1,00 equiv, 99 %) y Ni (40 g, 0,15 equiv.) en etanol (1200 ml) se agitó durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en éter para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (ES, *m/z*): 199 [M+H]⁺; H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,447-1,476(9H, s), 1,597-1,673(4H, m, J = 30,4 Hz), 2,235(2H, s), 3,226(2H, s), 3,284-3,348(2H, m, J = 25,6 Hz), 3,507-3,567(2H, m, J = 24 Hz), 6,048(1H, s).

INTERMEDIO 13

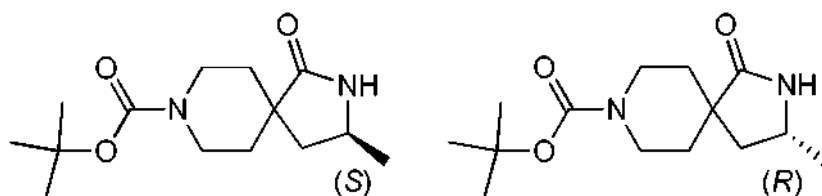
20 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa A: 4-metil 4-(2-metilalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo: Una solución de éster metílico del ácido N-Boc-piperidin-4-carboxílico (2,00 g, 8,22 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a -78 °C. En nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de THF 2,0 M de LDA (6,17 ml, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadirse una solución de 3-bromo-2-metilpropeno (1,60 g, 11,9 mmol) en THF (2 ml). Después de la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura, se tomó una muestra para el análisis por CL-EM y se observó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 0-30 %/hexano para dar el compuesto del título. CL-EM (IE, *m/z*): 242,21 [M-56+1]⁺.

Etapa B: 4-metil 4-(2-oxopropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo: A una solución de 4-metil 4-(2-metilalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (2,2 g, 7,4 mmol) en dioxano/agua(60 ml, 1/1) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tetróxido de osmio (0,038 g, 0,15 mmol) y peryodato de sodio (2,88 g, 13,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20 % (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 0-60 %/hexano para proporcionar 4-metil 4-(2-oxopropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo. CL-EM (IE, *m/z*): 322,26 (M+23)⁺.

Etapa C: 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Se trató 4-metil 4-(2-oxopropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo(1,15 g, 3,84 mmol) en metanol (25 ml) con acetato de amonio (3,85 g, 49,9 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,681 g, 10,83 mmol) y sulfato de magnesio (2,54 g, 21,1 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y la torta de filtro se lavó con metanol. Después, los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 0-10 %/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (IE, *m/z*): 291,27 (M+23)⁺

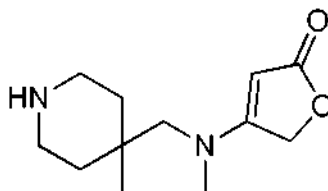
INTERMEDIOS 13A y 13B



3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (S)-*tert*-butilo; y 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

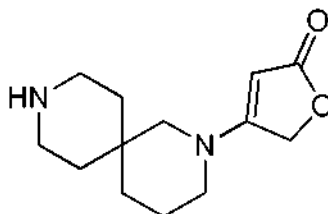
Se sometió a 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo a purificación SFC. Los dos enantiómeros se resolvieron en una columna Chiralcel IA eluyendo con MeOH al 30 %:MeCN (2:1)/CO₂ (10 MPa (100 bar), 35 °C). Se determinó que el isómero de elución más rápida era 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo y el isómero de elución más lenta era 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo basado en el análisis espectroscópico de Dicroísmo Circular Vibracional (VCD). **CL-EM** (IE, *m/z*): 291 (M+23)⁺.

INTERMEDIO 14



4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-yl)furan-2(5H)-ona: Furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona (0,433 g, 4,33 mmol) disponible en el mercado y 2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (disponible en el mercado de múltiples vendedores, sal de ácido acético, 0,65 g, 2,2 mmol) en 20 ml *i*-PrOH se calentaron en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de DCM and 5 ml TFA y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa (NH₃ 2 N al 10 % en metanol-DCM). CL/EM: [(M+1)]⁺=223

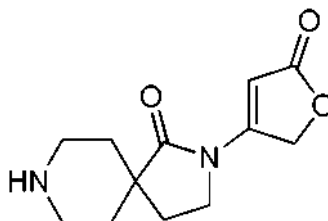
INTERMEDIO 15

4-(2,9-Diazaespiro[5.5]undecan-2-yl)furan-2(5H)-ona

Etapa A: 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo: A 4-bromofuran-2(5*H*)-ona disponible en el mercado (128 mg, 0,786 mmol) en THF (4 ml) se le añadió base de Hunig (275 ml, 1,57 mmol) y 3,8-diazaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,786 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 76 °C durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 337

Etapa B: 4-(2,9-Diazaespiro[5,5]undecan-2-yl)furan-2(5H)-ona: A 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo (266 mg, 0,792 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida, después se colocó a alto vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna de 2 g de Bond Elut SCX (aclarada previamente con MeOH). Estos se aclararon con MeOH, y el producto se eluyó a través de NH₃ 2 M en MeOH para proporcionar 4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-yl)furan-2(5H)-ona. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 237

INTERMEDIO 16

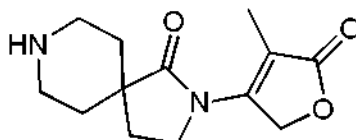
2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapa A: 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,83 g, 7,20 mmol), 4-bromofuran-2(5*H*)-ona disponible en el mercado (1,41 g, 8,63 mmol), Xantphos (0,416 g, 0,720 mmol), agua (0,389 ml, 21,6 mmol) y carbonato de potasio (1,989 g, 14,39 mmol) en tolueno (50 ml) se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición

de acetato de paladio (0,081 g, 0,36 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de la filtración a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice usando EtOAc /hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 337,18.

Etapa B: 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (5,70 g, 16,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (26,1 ml, 339 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la concentración, el residuo se basificó en una columna de intercambio iónico seguido del lavado con amoníaco 1 N en una solución de metanol para dar 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 237,06.

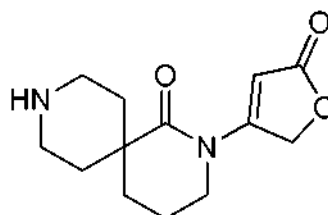
INTERMEDIO 17

2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapa A: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo: A una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-11, 80,0 g, 315 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (I-9, 85,2 g, 346 mmol), Xantphos (13,6 g, 23,6 mmol), Cs₂CO₃ (153,7 g, 471,8 mmol) en tolueno (1200 ml), se le añadió Pd₂(dba)₃ (7,20 g, 7,86 mmol) en N₂. La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C y se agitó en N₂ durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por precipitación para dar 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,23 (s, 2H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,06-3,05 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 11H).

Etapa B: 2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una mezcla de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (57,0 g, 163 mmol) en EtOAc (180 ml) se le añadió HCl(g) saturado/EtOAc (712 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar la sal de HCl. A una mezcla de sal de HCl (54,2 g, 189 mmol) en MeOH (550 ml) se le añadió NaHCO₃ (31,8 g, 378 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta que el pH = 8. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se concentró hasta que apareció un precipitado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona en forma de una amina libre. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,24 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H)

INTERMEDIO 18

2-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona

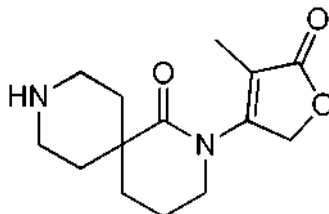
Etapa A: 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo: Se cargó un vial de microondas con 1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado (Shanghai AQ BioPharma Co., Ltd, n.º de catálogo ABP3640, 100 mg, 0,373 mmol), 4-bromofuran-2(5H)-ona (72,9 mg, 0,447 mmol), Pd₂(dba)₃ (17,06 mg, 0,019 mmol), Xantphos (32,3 mg, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,559 mmol). El vial se cerró herméticamente, se desgasificó y se rellenó con tolueno (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1-56)]⁺ = 295

Etapa B: 2-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona: Se trató 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,285 mmol) en DCM (2 ml) con TFA (660 ml, 8,56 mmol) a 0 °C para dar la sal de TFA. Después se aclaró primero con una columna de 2 g de Bond Elut SCX con MeOH, la muestra se cargó sobre la columna con MeOH, el cartucho se lavó con MeOH gota

a gota para retirar el TFA, y finalmente se aclaró con NH_3 2 N/MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de una amina libre. CL/EM: $[(M+1)]^+ = 251$

INTERMEDIO 19

5

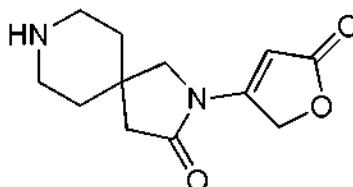
2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona

10 Etapa A: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un vial de microondas con 1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado (Shanghai AQ BioPharma Co., Ltd, n.º de catálogo ABP3640, 100 mg, 0,373 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (110 mg, 0,447 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0,019 mmol), Xantphos (32 mg, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,559 mmol). El vial se cerró herméticamente, se desgasificó y se rellenoó con tolueno (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: $[(M+1-56)]^+ = 309$

15 Etapa B: 2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona: Se trató 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,357 mmol) en DCM (2 ml) con TFA (824 ml, 10,7 mmol) a 0 °C para dar la sal de TFA. Después, primero se aclararon 2 g de Bond Elut SCX (cartucho de intercambio iónico) con MeOH, la muestra se cargó sobre la columna con MeOH, el cartucho se lavó con MeOH gota a gota para retirar TFA, y finalmente se aclaró con NH_3 2 N/MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de una amina libre. CL/EM: $[(M+1)]^+ = 265$

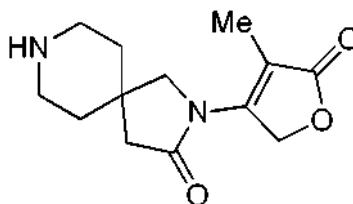
25

INTERMEDIO 20



30 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona: El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico y 4-bromofuran-2(5*H*)-ona en dos etapas en un modo análogo al que se describe durante el 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona (1-18) anterior. CL/EM: $[(M+1)]^+ = 237$

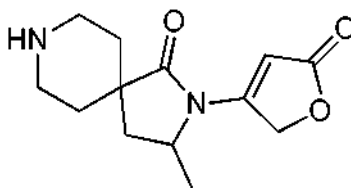
35 INTERMEDIO 21



40 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona: El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico y trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo en dos etapas en un modo análogo al que se describe durante el 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona (1-19) anterior.

INTERMEDIO 22

45



3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

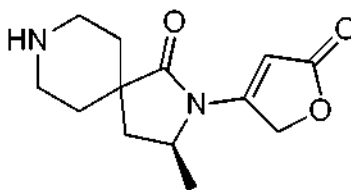
5 Etapa A: 3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-13) (505 mg, 1,88 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (109 mg, 0,188 mmol), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,094 mmol), carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmol), agua (102 ml, 5,65 mmol) y 4-bromofuran-2-ona disponible en el mercado (368 mg, 2,26 mmol) en tolueno (13 ml) se desgasificó y después se calentó a 60 °C durante 16 horas.

10 La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-100 /hexano para dar el compuesto del título. **CL-EM** (IE, *m/z*): 373,3 (M+23)⁺.

15 Etapa B: 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: Se disolvió 3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,257 mmol) en diclorometano (2 ml) y se trató con TFA (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso del reactivo y se coevaporó con diclorometano tres veces para dar el compuesto del título. **CL-EM** (IE, *m/z*): 251 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 22A

20

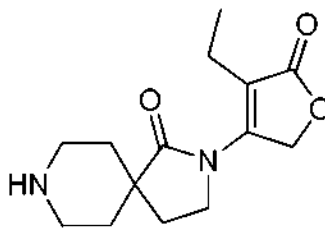


(S)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

25 El compuesto del título se preparó en dos etapas a partir de 3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en un modo análogo al que se describe para la preparación del racemato 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-22) inmediatamente anterior. **CL-EM** (IE, *m/z*): 251 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 23

30



2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

35 Etapa A: 4-bromo-2-etil-3-oxobutanoato de etilo: A una solución de 2-etil-3-oxobutanoato de etilo (5,17 g, 32,7 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (1,684 ml, 32,7 mmol) durante 2 h. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-bromo-2-etil-3-oxobutanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,327-4,284(m, 2H), 2,412(s, 2H), 2,320-2,212 (c, 2H), 1,338-1,0309 (m, 3H), 1,042-1,013 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

40

Etapa B: 3-etil-4-hidroxifuran-2(5H)-ona: Una mezcla de 4-bromo-2-etil-3-oxobutanoato de etilo y bromuro de hidrógeno (48 %, 0,037 ml, 0,327 mmol) se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar a ta, el sólido se recogió por filtración seguido de éter dietílico que se lavó para dar 3-etil-4-hidroxifuran-2(5H)-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 129,05.

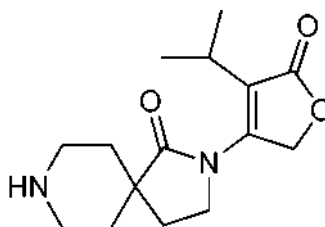
45 Etapa C: 4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il trifluorometanosulfonato: A una solución de 3-etil-4-hidroxifuran-2(5H)-ona (400 mg, 3,12 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,545 ml, 4,68 mmol) y anhídrido triflico (0,633 ml, 3,75 mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes

de calentarse a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó en diclorometano (100 ml) y se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N (3x100 ml), solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar trifluorometanosulfonato de 4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo. CL/EM: (M+1)⁺: 261,01.

5 Etapa D: 2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,786 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (246 mg, 0,944 mmol), Xantphos (45,5, 0,079 mmol), acetato de paladio (II) (8,8 mg, 0,039 mmol), agua (0,043 ml, 2,4 mmol) y carbonato de potasio (217 mg, 1,57 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de la filtración a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 365,19.

10 Etapa E: 2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,34 g, 0,93 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,16 ml, 28 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 N en dioxano) y la mezcla se concentró para dar 2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 265,16.

INTERMEDIO 24

2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

25 Etapa A: 4-bromo-2-isopropil-3-oxobutanoato de etilo: A una solución de 2-acetil-3-metilbutanoato de etilo (5,10 g, 29,6 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromo (1,53 ml, 29,6 mmol) durante 2 h. Se añadió cloroformo (30 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la solución de reacción y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,300-4,282 (m, 2H), 2,601-2,575 (m, 1H), 2,406 (s, 2H), 1,331-1,303 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,085-1,072 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,048-1,035 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

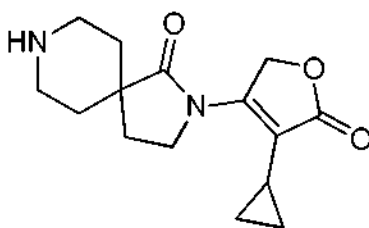
30 Etapa B: 4-hidroxi-3-isopropilfuran-2(5H)-ona: Una mezcla de 4-bromo-2-isopropil-3-oxobutanoato de etilo (7,1 g, 28 mmol) y bromuro de hidrógeno (48 %, 0,032 ml, 0,28 mmol) se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de enfriar a ta, el sólido se recogió por filtración seguido de éter dietílico que se lavó para dar 4-hidroxi-3-isopropilfuran-2(5H)-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 143,09.

35 Etapa C: trifluorometanosulfonato de 4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo: A una solución de 4-hidroxi-3-isopropil-furan-2(5H)-ona (400 mg, 2,81 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,492 ml, 4,22 mmol) y anhídrido trifílico (0,570 ml, 3,38 mmol) y la reacción temperatura se mantuvo a -78 °C durante 1 h antes de calentarse a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno y cloruro de hidrógeno 1 N. La fase orgánica se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N después con bicarbonato de sodio diluido, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 275,07.

40 Etapa D: 2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (I-11) (200 mg, 0,786 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (259 mg, 0,944 mmol), Xantphos (46 mg, 0,079 mmol), acetato de paladio (II) (8,8 mg, 0,039 mmol), agua (0,043 ml, 2,4 mmol) y carbonato de potasio (217 mg, 1,57 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 66 °C durante 16 h. Después de la filtración a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 379,21.

45 Etapa E: 2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (195 mg, 0,515 mmol) en cloruro de metileno se le añadió ácido trifluoroacético a ta y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 N en dioxano) y se concentró de nuevo para dar 2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona en forma de una sal de cloruro de hidrógeno. CL/EM: (M+1)⁺: 279,16.

INTERMEDIO 25



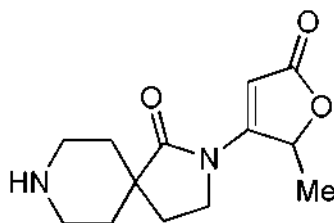
2-(4-ciclopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

5 Etapa A: 2-(4-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Se disolvió 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1-16, Etapa A) (784 mg, 2,33 mmol) en DCM (20 ml) y se trató con NBS (498 mg, 2,80 mmol) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los filtrados se concentraron y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (40 g de columna de gel de sílice ISCO), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100 %/hexano para dar el compuesto del título.

10 Etapa B: 2-(4-ciclopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: EN un vial de microondas, se disolvió 2-(4-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,22 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (0,2 ml). Se añadieron fosfato de potasio (138 mg, 0,650 mmol), triciclohexilfosfina (18 mg, 0,065 mmol), ácido ciclopropilborónico (74,5 mg, 0,867 mmol) y acetato de paladio (4,87 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La retirada del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano para producir el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,20 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,56 (m, 10H), 1,02 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

20 Etapa C: 2-(4-ciclopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: El compuesto del título puede prepararse en un modo similar al que se describe para la 2-(4-isopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-24) anterior usando TFA.

INTERMEDIO 26



2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

30 Etapa A: 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo: A una solución de 3-oxopentanoato de etilo (5,00 g, 34,7 mmol) en cloroformo (27 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (1,79 ml, 34,7 mmol) en cloroformo (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,670-4,630 (dd, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,251-4,208 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,883-3,851 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,687-3,655 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1,804-1,791 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,323-1,295 (m, *J* = 7,2 Hz, 3H).

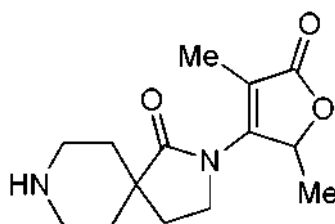
35 Etapa B: 4-hidroxi-5-metilfuran-2(5H)-ona: Se trató 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo (7,49 g, 33,6 mmol) con hidróxido de potasio (5,03 g, 90 mmol) en agua (36 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (dos veces con 100 ml). La fase alcalina se acidificó a pH < 1 mediante cloruro de hidrógeno 6 N. La fase ácida se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml). La última fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,064 (s, 1H), 4,949-4,878 (m, 1H), 3,251-3,239 (m, 1H), 1,566-1,547 (m, 3H).

40 Etapa C: trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo: A una solución de 4-hidroxi-5-metilfuran-2(5H)-ona en cloruro de metileno (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,612 ml, 5,26 mmol) y anhídrido triflico (0,711 ml, 4,21 mmol). La reacción temperatura se mantuvo a -78 °C durante 0,5 h antes de calentarse a ta durante 1 h. La mezcla se lavó con cloruro de hidrógeno (1 N, tres veces 100 ml), bicarbonato de sodio diluido y se secó sobre sulfato de sodio para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 247,00.

Etapa D: 2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,786 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-ilo (232 mg, 0,944 mmol), Xantphos (45,5 mg, 0,079 mmol), acetato de paladio (II) (8,83 mg, 0,039 mmol), agua (0,043 ml, 2,359 mmol) y carbonato de potasio (217 mg, 1,573 mmol) en tolueno (20 ml) se desgaseó por nitrógeno y se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de la filtración a través de CELITE® el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 351,15.

Etapa E: 2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (127 mg, 0,362 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,396 ml, 18,12 mmol), la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la concentración, el residuo se trató con cloruro de metileno (1 ml) y cloruro de hidrógeno (1 ml, 4 N en dioxano). La mezcla resultante se concentró para dar el compuesto del título en forma de sal de cloruro de hidrógeno. CL/EM: (M+1)⁺: 251,19.

INTERMEDIO 27

2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapa A: 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de etilo: A una solución de 2-metil-3-oxopentanoato de etilo (5,0 g, 34,7 mmol) en cloroformo a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (1,79 ml, 34,7 mmol) en cloroformo (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,781-4,740 (dd, J = 6,6 Hz, 1H), 4,140-4,098(dd, J = 7,0 Hz, 1H), 3,770(s, 3H), 1,797-1,783(d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,455-1,442 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

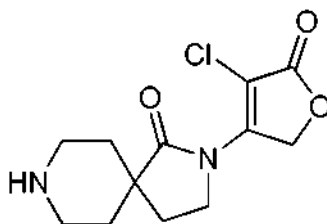
Etapa B: 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona: A 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de etilo (7,49 g, 31,6 mmol) se le añadió hidróxido de potasio (4,7 g, 84 mmol) en agua (36 ml) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (2x100 ml), la fase alcalina se acidificó a pH 1 mediante cloruro de hidrógeno 6 N seguido de la extracción con cloruro de metileno (3 veces 100 ml). La última fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona. CL/EM: (M+23)⁺: 151,10, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,882-4,842 (dd, J = 6,8 Hz, 1H), 3,744 (s, 1H), 1,759(s, 3H), 1,526-1,513 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa C: trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo: A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (400 mg, 3,12 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,545 ml, 4,68 mmol) y anhídrido triflico (0,633 ml, 3,75 mmol). La reacción temperatura se mantuvo a -78 °C durante 1 h antes de calentarse a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N (3x100 ml) y bicarbonato de sodio diluido, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:261,00.

Etapa D: 2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,786 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, Xantphos (45,5 mg, 0,079 mmol), agua (0,043 ml, 2,4 mmol) y carbonato de potasio (217 mg, 1,57 mmol) en tolueno (20 ml) se desgaseó mediante nitrógeno durante 20 min seguido de la adición de acetato de paladio (8,8 mg, 0,039 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de la filtración el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:365,20.

Etapa E: 2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (195 mg, 0,535 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,06 ml, 26,8 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles el residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno (4 ml, 1 N en éter dietílico) y se concentró para dar 2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 265,19.

INTERMEDIO 28



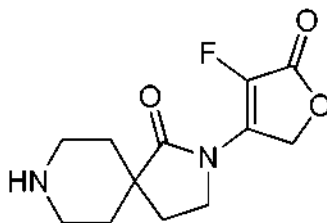
2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

5 Etapa A: 2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1-16, Etapa A) (2,1 g, 6,2 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió NCS (1,00 g, 7,49 mmol) a ta y la solución resultante se calentó a 60 °C durante una noche. Después de la retirada de los volátiles el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 371,11, 372,99.

10 Etapa B: 2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,26 g, 6,09 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (9,39 ml, 122 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) e hidróxido de sodio 1 N (100 ml). La fase alcalina se extrajo con cloruro de metileno (2x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona. CL/EM: (M+1)⁺:271,07, 272,96.

INTERMEDIO 29

20



2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

25 Etapa A: 3-bromo-4-etoxi-3-fluoro-4-hidrofuran-2(3H)-ona: A una solución de 4-hidroxifuran-2(5H)-ona (2,25 g, 22,5 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió NBS (4,00 g, 22,5 mmol), y la solución resultante se agitó a ta durante 40 min. Después, se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) (7,97 g, 22,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano como disolventes de elución para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,322-4,303 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 3,879-3,788 (m, 2H), 1,356-1,328 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

30 Etapa B: 3-fluoro-4-hidroxifuran-2(5H)-ona: A una solución de 3-bromo-4-etoxi-3-fluoro-4-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (4,39 g, 18,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro de tri-n-butilestaño (9,39 ml, 35,0 mmol) a 0 °C en N₂. La solución resultante se agitó a ta durante una noche. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se agitó en 30 ml de ácido acético al 50 % y 30 ml hexano a ta durante 30 min. La fase ácida se lavó con hexano (3x30 ml) antes de la concentración. El residuo se disolvió en carbonato de sodio (50 ml, 2 N), se extrajo con EtOAc al 40 %/hexano (4x50 ml), la fase alcalina se acidificó a pH < 1 por cloruro de hidrógeno 1 N. Después, la fase ácida se extrajo con acetato de etilo (8 times 60 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar 3-fluoro-4-hidroxifuran-2(5H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, DEMO-d₆), δ 4,694-4,687 (d, J = 3,9 Hz, 2H).

35 Etapa C: trifluorometanosulfonato de 4-fluoro-2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo: A una solución de 3-fluoro-4-hidroxifuran-2(5H)-ona (400 mg, 3,39 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a - 78 °C se le añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,592 ml, 5,08 mmol) y anhídrido triflico (0,687 ml, 4,07 mmol), la reacción temperatura se mantuvo a - 78 °C durante 1 h antes de calentarse a ta durante 2 h. La mezcla se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N (3 times 100 ml) y una solución diluida de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 4,986-4,974(d, J = 6,0 Hz, 2H).

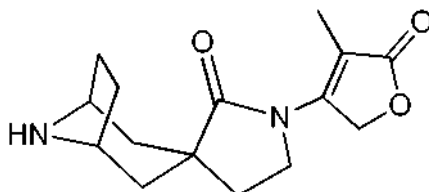
40 Etapa D: 2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,590 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-fluoro-2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (148 mg, 0,590 mmol), xantphos (34,1 mg, 0,059 mmol), agua (0,032 ml, 1,77 mmol) en tolueno (20 ml) se desgasificó mediante nitrógeno seguido de la adición de acetato de paladio (6,6 mg, 0,029 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante una noche. Después de la filtración a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó

50

sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 355,15.

Etapa E: 2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,308 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,896 ml, 24,61 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna de intercambio iónico. Después de lavarse con metanol, el producto se eluyó con amoniaco 2 N en una solución de metanol que se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 255,09.

10 INTERMEDIO 30



15 (1R,3r,5S)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona

Etapa A: 3-metil 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3s,5S)-8-*terc*-butilo: A una solución de ácido (1R,3s,5S)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (5,00 g, 19,6 mmol) en una disolvente mezcla de MeOH seco (60 ml) y DCM (60,0 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (19,6 ml, 39,2 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió AcOH (5 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 214,10 (M+1-56).

Etapa B: 3-metil 3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-*terc*-butilo: A una solución de 3-metil 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-*terc*-butilo (5,00 g, 18,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LDA (13,9 ml, 27,8 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, después se añadió mediante inyección bromoacetronitrilo (1,94 ml, 27,8 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, se inactivó con KHSO₄ saturado a -78 °C, se calentó hasta ta y se diluyó con éter (100 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por columna (gel de sílice 120 g, gradiente de EtOAc-Hexano a 0-50 %, después EtOAc al 50 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,18 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 2,58 (2 H, m), 2,43 (2 H, m), 1,55-1,95 (6 H, m), 1,50 (9 H, s). CL-EM 209,23 (M+1-100).

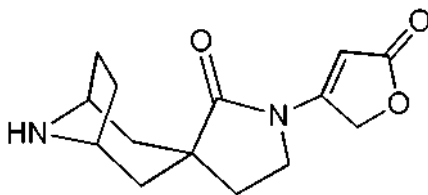
Etapa C: 3-metil 3-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-*terc*-butilo: A una solución de 3-metil 3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-*terc*-butilo (4,0 g, 12,97 mmol) en etanol (20 ml) y AcOH (20 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,295 g, 1,30 mmol). La mezcla se hidrogenó en un agitador (310,26 KPa (45 psi de hidrógeno)) durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 313,20 (M+1), 257,18 (M+1-56).

Etapa D: 2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R3r,5S)-*terc*-butilo: Una mezcla de 3-metil 3-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-*terc*-butilo (4,2 g, 13,4 mmol) y carbonato de potasio (9,29 g, 67,2 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió DCM (50 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,95 (1 H, s a), 4,30 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 3,26 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 1,75-2,15 (6 H, m), 1,47 (9 H, s). CLEM: 281,15 (+1), 225,14 (M+1-56).

Etapa E: 1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R3r,5S)-*terc*-butilo: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (1,861 g, 7,56 mmol), 2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (1,63 g, 5,81 mmol), acetato de paladio (II) (0,065 g, 0,291 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,336 g, 0,581 mmol), carbonato de potasio (2,411 g, 17,44 mmol) y agua (0,314 ml, 17,4 mmol) en tolueno (150 ml) se calentó a 60 °C en N₂ durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc. El sólido se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna (80 g gel de sílice, EtOAc al 0-100 % en hexano, después EtOAc al 100 %). CLEM: 377,12 (M+1).

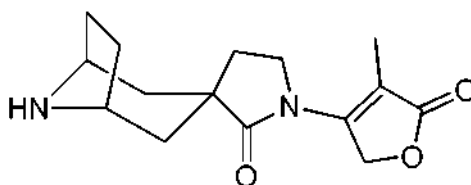
Etapa F: (1R,3r,5S)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona: Una solución de 1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]oc-tano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo en DCM (50 ml) y TFA (10 ml) se agitó a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y se cargó en una columna Bond Elut SCX, después la columna se lavó con 20 ml de metanol. La columna con el compuesto deseado se eluyó con metanol para retirar TFA (~20 ml), y la base libre del compuesto deseado se eluyó con NH₃ 2 N en metanol (~20 ml). La solución se concentró para dar una base libre (sólida). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,25 (2 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 3,73 (2 H, m), 2,15 (4 H, m), 2,07 (3 H, s), 2,05 (4 H, m), 1,85 (2 H, m). CL/EM 277,10 (M+1).

INTERMEDIO 31



- 5 (1R,3r,5S)-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona: El compuesto del título se preparó en un modo análogo al descrito para (1R,3r,5S)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona, excepto en la Etapa E, en la que se usó 4-bromofuran-2-ona en lugar de trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo. CLEM: 263 (M+1).

10 INTERMEDIO 32

15 (1R,3s,5S)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona

- 15 Etapa A: 3-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetilideno)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,5S,Z)-*tert*-butilo: 2-cianoacetato de metilo (3,63 g, 36,6 mmol), 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo disponible en el mercado (5,5 g, 24,41 mmol), acetato de amonio (2,51 ml, 36,6 mmol), ácido acético (5,59 ml, 98 mmol) y tolueno (100 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml unido a un separador de agua constante de Dean-Stark que se conectó a un condensador a reflujo. El matraz se calentó en un baño de aceite a 150 °C, y el agua que se retiró por destilación de la mezcla con el tolueno a reflujo se retiró del separador a intervalos (durante una noche). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano en EtOAc al 0-60 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,40 (2 H, m), 3,86 (3 H, m), 2,75 (2 H, m), 2,55 (2 H, m), 2,06 (2 H, m), 1,57 (2 H, m), 1,50 (9 H, s). CL-EM-250,99,12 (M+1-56).

- 20 Etapa B: 3-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-3-vinil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*tert*-butilo: A una suspensión de 3-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetilideno)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,5S,Z)-*tert*-butilo (7,17 g, 23,4 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,229 g, 11,70 mmol) en THF (150 ml) se le añadió mediante inyección de bromuro de vinilmagnesio (35,1 ml, 35,1 mmol) a -10 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La reacción se interrumpió con acetato de amonio acuoso saturado y la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-50 %, después EtOAc al 50 % en hexano). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,82 (1 H, dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 10,7 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 10,7 Hz), 5,10 (1 H, d, J = 17,3 Hz), 4,20-4,50 (2 H, m), 3,85 (1 H, s), 3,81 (3 H, s), 2,17-2,35 (2 H, m), 1,90-2,15 (4 H, m), 1,58-1,72 (2 H, m), 1,47 (9 H, s). CL-EM: 278,92 (M+1-56).

- 35 Etapa C: 3-(cianometil)-3-vinil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,3s,5S)-*tert*-butilo: Una suspensión de 3-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-3-vinil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*tert*-butilo (7,2 g, 21,53 mmol) y cloruro de sodio (1,258 g, 21,53 mmol) en DEMO (40 ml) y agua (4 ml) se calentó en un baño de aceite a 160 °C durante 2 h, después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter etílico (dos veces con 50 ml). Las capas combinadas de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 % en hexano). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,73 (1 H, dd, J₁ = 17,7 Hz, J₂ = 11,0 Hz), 5,10 (1 H, d, J = 11 Hz), 5,08 (1 H, d, J = 17,7 Hz), 5,30 (2 H, m), 2,70 (2 H, s), 1,95-2,12 (4 H, m), 1,70 (4 H, m), 1,45 (9 H, s). CL-EM: 221,11 (M+1-56).

- 40 Etapa D: 3-(cianometil)-3-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,3s,5S)-*tert*-butilo: A una suspensión de 3-(cianometil)-3-vinil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1R,3s,5S)-*tert*-butilo (4,00 g, 14,5 mmol, agua (15 ml) y peróxido sódico (12,4 g, 57,9 mmol) en dioxano (45 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (0,184 g, 0,724 mmol). La suspensión se agitó durante 17 h a ta. La mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 N, se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,14 (1 H, s), 4,17 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,32 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,73 (2 H, m), 1,55 (2 H, m). CL-EM-223,16 (M+1-56).

Etapa E: ácido (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico: A una solución de 3-(cianometil)-3-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-*terc*-butilo (5,10 g, 18,3 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (2:1) se le añadió hidrato de dihidrogenofosfato de sodio (7,59 g, 55,0 mmol) y 2-metilbut-2-eno (9,7 ml, 92 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones clorito de sodio (4,97 g, 55,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se acidificó con HCl 1 M, se extrajo con CHCl₃:2-propanol (3:1), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo en tolueno para secar. La solución de tolueno caliente se separó del sólido y la solución se concentró para obtener el compuesto del título. CLEM 239,23 (M+1-56), 295,23 (+1)

Etapa F: 3-metil 3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-*terc*-butilo: A una solución de ácido (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (5,20 g, 17,7 mmol) en una mezcla de MeOH (30 ml) y DCM (30 ml) se le añadió lentamente (trimetilsilil) diazometano (13,3 ml, 26,5 mmol) a ta. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. Se añadió ácido acético (~5 ml) para retirar el exceso de (trimetilsilil) diazometano. La solución se concentró, y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,32 (2 H, m), 3,74 (3 H, s), 2,85 (2 H, s), 2,65 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,65 (4 H, m), 1,42 (9 H, s). CLEM: 253 (M+1-56).

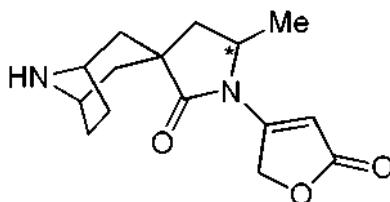
Etapa G: 3-metil 3-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-*terc*-butilo: Una mezcla de 3-metil 3-(cianometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-*terc*-butilo (3,5 g, 11,4 mmol) y óxido de platino (iv) (0,258 g, 1,14 mmol) en etanol (20 ml) y AcOH (20 ml), se hidrogenó en un agitador (310 KPa (45 psi de hidrógeno)) a ta durante 48 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE®. La filtración se concentró y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM 313,25 (+1), 257,25 (+1-56).

Etapa H: 2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-*terc*-butilo: Una mezcla de 3-metil 3-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-*terc*-butilo (3,50 g, 11,2 mmol) y carbonato de potasio (7,74 g, 56,0 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió DCM (50 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se concentró para dar un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,43 (1 H, s a), 4,25 (1 H, m), 4,37 (1 H, m), 3,32 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,24 (2 H, m), 2,35 (2 H, m), 1,97 (2 H, m), 1,82 (2 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,46 (2 H, m). CLEM: 281 (M+1), 225 (M+1-56).

Etapa I: 1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-*terc*-butilo: Una mezcla de 2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-*terc*-butilo (2,00 g, 7,13 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (1,93 g, 7,85 mmol), diacetoxipaladio (0,080 g, 0,36 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,413 g, 0,713 mmol), carbonato de potasio (2,96 g, 21,4 mmol) y agua (0,386 g, 21,40 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 60 °C en N₂ durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml). El sólido se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 % en hexano, después EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto del título. CL-EM 321,03 (+1-56), 377,03 (+1).

Etapa J: (1*R*,3*s*,5*S*)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona: Se agitó 2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1*R*,3*s*,5*S*)-*terc*-butilo con TFA (5 ml) en DCM (30 ml) a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y se cargó sobre una columna Bond Elut SCX (intercambio iónico), después la columna se lavó con 20 ml de metanol. La columna con el compuesto deseado se eluyó con metanol para retirar TFA (~20 ml), la base libre del compuesto deseado se eluyó con NH₃ 2 N en metanol (~20 ml). La solución se concentró para dar el compuesto del título en forma de una base libre (sólida). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,25 (1 H, s), 4,00 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 3,67 (2 H, m), 2,42 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,06 (3 H, s), 2,04 (2 H, m), 1,97 (2 H, m), 1,82 (2 H, m). CLEM 277,03(M+1), 321,03 (M+1-56).

INTERMEDIOS 33A y 33B



(1*R*,3*r*,5*S*)-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona (Isómeros A y B)

Etapa A: 3-metil 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-*terc*-butilo: A una solución de ácido (1*R*,3*r*,5*S*)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico disponible en el mercado (10,0 g, 39,2 mmol) y metanol (4,75 ml, 118 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se le añadió EDC (11,3 g, 58,8 mmol), diisopropiletilamina (13,7 ml, 78 mmol) y DMAP (0,479 g, 3,92 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante

16 h. La solución de reacción se lavó con bisulfato de potasio (1 N, 200 ml), agua (200 ml), bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 270,1.

Etapa B: 3-metil 3-(2-metilalil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-terc-butilo: A una solución de diisopropilamina (5,94 ml, 41,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota n-butillitio (16,7 ml, 41,7 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Esta solución se añadió gota a gota a una solución del compuesto de la Etapa A (7,48 g, 27,8 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió gota a gota 3-bromo-2-metilpropeno (4,03 ml, 40,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 1,5 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de acetato de amonio saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con acetato de amonio saturado dos veces, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:324,3.

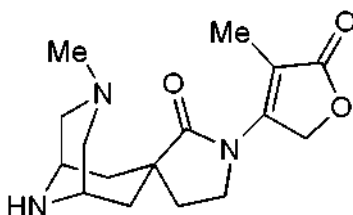
Etapa C: 3-metil 3-(2-oxopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-terc-butilo: A una solución de 3-metil 3-(2-metilalil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-terc-butilo (7,99 g, 24,7 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (50 ml) se le añadió peryodato de sodio (10,6 g, 49,4 mmol) y tetraóxido de osmio (0,126 g, 0,494 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h y después se añadió tiosulfato de sodio (1 g). Después de agitar a ta durante 0,5 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Este residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:326,2.

Etapa D: 5'-metil-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo: A una solución de 3-metil 3-(2-oxopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de (1R,3r,5S)-8-terc-butilo (7,90 g, 24,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió sulfato de magnesio (5,84 g, 48,6 mmol), acetato de amonio (3,74 g, 48,6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (3,05 g, 48,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo como disolvente de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:295,3.

Etapa E: 5'-metil-2'-oxo-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo, Isómero (A) e Isómero (B): A una solución de 5'-metil-2'-oxo-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo (2,41 g, 8,19 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió 3-bromo-furanona (1,60 g, 9,82 mmol), Xantphos (0,474 g, 0,819 mmol), carbonato de potasio (2,263 g, 16,37 mmol), agua (0,442 g, 24,6 mmol) y acetato de paladio (0,092 g, 0,409 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con nitrógeno durante 30 min y después se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el racemato 5'-metil-2'-oxo-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo (CL/EM: (M+1)⁺: 377,05). El racemato se separó en una columna AS quiral (30 x 250 mm) usando metanol/acetonitrilo/dióxido de carbono para dar: Isómero (A), enantiómero de elución más rápida; CL/EM: (M+1)⁺: 377,04, e Isómero (B) el enantiómero de elución más lenta; CL/EM: (M+1)⁺: 377,03.

Etapa F: (1R,3r,5S)-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona Isómero A e Isómero B: Se añadió TFA (3,27 ml, 42,5 mmol) a una solución de 5'-metil-2'-oxo-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo, Isómero (A) (0,80 g, 2,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se basificó a base libre en una columna de intercambio iónico, primero con metanol seguido de lavado con amoniaco 1 N en metanol para dar el Isómero (A) del compuesto del título: CL/EM: (M+1)⁺: 277,07. Se añadió TFA (3,27 ml, 42,5 mmol) a una solución de 5'-metil-2'-oxo-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidina]-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-terc-butilo, Isómero (B) (0,8 g, 2,13 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se basificó a base libre en una columna de intercambio iónico lavada, primero con metanol seguido de lavado con amoniaco 1 N en metanol para dar el Isómero B del compuesto del título.: CL/EM: (M+1)⁺: 377,07

55 INTERMEDIO 34



(1R,3's,5S)-3-metil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3,9-diazaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona

Etapa A: 3-metil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno-9-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo: A una solución de 3-metil-7-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo disponible en el mercado (10,0 g, 39,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de LDA (23,6 ml, 47,2 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h antes de añadirse a una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)amino]-5-cloropiridina (18,5 g, 47,2 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a ta durante 20 min antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 386,94.

Etapa B: 7-metil 3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno-7,9-dicarboxilato de (1R,5S)-9-terc-butilo: A una solución de 3-metil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno-9-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (14 g, 36 mmol) y diisopropilamina (9,47 ml, 54,3 mmol) en metanol (100 ml) y DMF (100 ml) se le añadieron trifenilfosfina (0,95 g, 3,62 mmol) y acetato de paladio (II) (0,407 g, 1,81 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono durante 24 h. La mezcla se concentró y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 297,2.

Etapa C: 7-metil 3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S)-9-terc-butilo: A una solución de 7-metil-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno-7,9-dicarboxilato de (1R,5S)-9-terc-butilo (4,69 g, 15,8 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 1,684 g, 1,583 mmol) y la mezcla resultante se sometió a hidrogenación en 275,79 KPa (40 psi) durante tres días. Después de la filtración a través de CELITE® en nitrógeno, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 299,1.

Etapa D: 7-metil 7-(cianometil)-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7s)-9-terc-butilo: A una solución de diisopropilamina (3,28 ml, 23,02 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (11,51 ml, 23,02) a 0 °C, y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A una solución de 7-metil 3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S)-9-terc-butilo (4,58 g, 15,35 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota la solución de LDA anterior. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se añadió gota a gota bromoacetnitrilo (1,54 ml, 22,1 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 338,2.

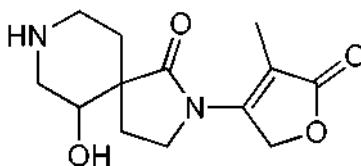
Etapa E: 7-metil 7-(2-aminoetil)-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7s)-9-terc-butilo: A una solución de 7-metil 7-(cianometil)-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7s)-9-terc-butilo (4,39 g, 13,0 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,207 g, 0,911 mmol) y la mezcla resultante se hidrogenó a 275,79 KPa (40 psi) durante 16 h. Después de la filtración a través de CELITE® en atmósfera de nitrógeno, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 342,2.

Etapa F: 3-metil-2'-oxo-3,9-diazaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3's,5S)-terc-butilo: A una solución de 7-metil 7-(2-aminoetil)-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-di-carboxilato de (1R,5S,7s)-9-terc-butilo (4,44 g, 13,0 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (10,8 g, 78 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 8 h. Después de enfriar a ta la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 310,26.

Etapa G: 3-metil-1'-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-3,9-diazaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3's,5S)-terc-butilo: Una mezcla de 3-metil-2'-oxo-3,9-diaza-espiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3's,5S)-terc-butilo (4,0 g, 12,9 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (3,82 g, 15,5 mmol), Xantphos (0,748 g, 1,29 mmol) y carbonato de potasio (3,57 g, 25,9 mmol) en tolueno (100 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min seguido de la adición de acetato de paladio (II) (0,145 g, 0,646 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 406,21.

Etapa H: (1R,3's,5S)-3-metil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3,9-diazaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona: A una solución del compuesto de la Etapa G (2,63 g, 6,49 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de la retirada de los volátiles el residuo se basificó en una columna de intercambio iónico, se lavó con metanol seguido de amoniaco 1 N/metanol para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 306,09.

INTERMEDIO 35



6-Hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

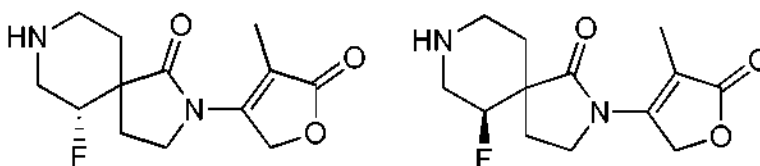
5 Etapa A: 1-bencil-4-(cianometil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo: A un matraz cargado con 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,8 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron K₂CO₃ (1,06 g, 7,6 mmol), bromoacetitrilo (0,92 g, 7,6 mmol) y acetona (15 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 2 horas. La CL mostró una reacción lenta. Después, se calentó a 45 °C durante 3 horas. La CL mostró la reacción completa en este momento. La reacción se interrumpió con NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC para formar el compuesto del título. CLEM: *m/z* 301 (M+H)⁺.

10 Etapa B: 8-Bencil-6-hidroxi-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A un matraz cargado con 1-bencil-4-(cianometil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (900 mg, 3,0 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron óxido de platino (100 mg, 0,44 mmol), MeOH (20 ml) y ácido acético (20 ml). La mezcla se dejó en agitación vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. L CL indicó la reacción completa en este momento. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (100 ml) y se añadió K₂CO₃ (2,1 g, 15 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se añadió DCM (200 ml) para precipitar los sólidos. Después, los sólidos se retiraron por filtración y la reacción en bruto se adsorbió en gel de sílice, y se enjuagó con DCM y MeOH al 10 % (mezclado con NH₄OH al 10 %) para dar el compuesto del título. CLEM: *m/z* 261 (M+H)⁺.

15 Etapa C: 8-Bencil-6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A un matraz cargado con 8-bencil-6-hidroxi-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (520 mg, 2,0 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron acetato de paladio (22 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (550 mg, 4,00 mmol), Xantphos (120 mg, 0,20 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (640 mg, 2,6 mmol) y agua (110 mg, 6,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La CL mostró la reacción completa en este momento. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y las fases se separaron. La solución en bruto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por MPLC con Hexano y EtOAc. Se separaron dos puntos con el peso molecular deseado en una relación de aproximadamente 1 a 7. El punto más polar fue el producto principal. CLEM: *m/z* 357 (M+H)⁺.

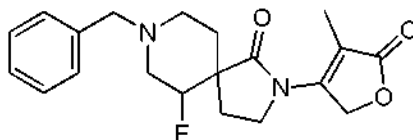
20 Etapa D: 6-Hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona A una solución de 8-bencil-6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (150 mg, 0,42 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió paladio sobre carbono (45 mg, 0,42 mmol) y unas gotas de HOAc. La mezcla se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La CL indicó la reacción completa. El catalizador se retiró por filtración y el material en bruto se usó sin purificación adicional. CLEM: *m/z* 267 (M+H)⁺.

25 INTERMEDIOS 36A y 36B (dos isómeros)



30 6-Fluoro-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, Isómeros A y B

35 Etapa A: 8-bencil-6-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona Isómeros A y B):



40 A un matraz cargado con DCM (5 ml) y una barra de agitación, se le añadió DAST (0,092 ml, 0,69 mmol) a -78 °C, que se siguió de la adición de 8-bencil-6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (1-35, Etapa C) (165 mg, 0,46 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después se dejó calentar hasta TA lentamente. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. y después de 3 horas a TA se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por MPLC con hexano y EtOAc. Se recogieron dos puntos con el peso molecular deseado en la relación de 1:4. El compuesto menos polar, que es el isómero

secundario, se designó como Isómero A, y el isómero más polar se designó como Isómero B. CLEM: m/z 359 (M+H)⁺.

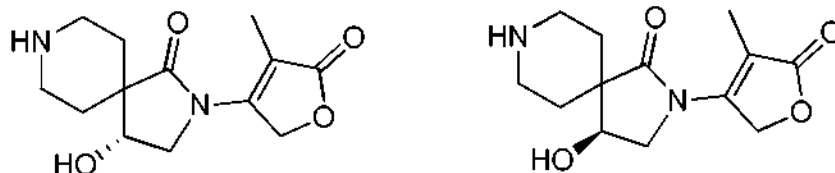
Etapa B-1: 6-Fluoro-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

(Isómero B, I-36B): A una solución del Isómero B de la Etapa A (100 mg, 0,28 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió ACE-C1 (0,15 ml, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se retiró y el residuo se bombeó a alto vacío durante 15 minutos. Después, el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La CL mostró la formación del producto deseado. La reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por MPLC con un sistema de DCM y MeOH para obtener el Isómero B del compuesto del título (que es el I-36B). CLEM: m/z 269 (M+H)⁺.

Etapa B-2: 6-Fluoro-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

(Isómero A, I-36A): El intermedio del título (que es I-36A) se preparó siguiendo el mismo método como el descrito en la Etapa B-1, pero partiendo de Isómero A de la Etapa A). CLEM: m/z 269 (M+H)⁺.

INTERMEDIOS 37A y 37B

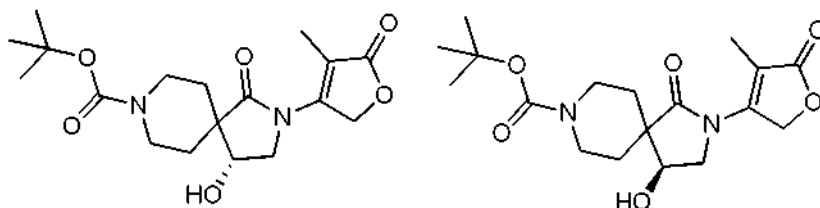


4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, Isómero A e Isómero B

Etapa A: 4-metil 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-etil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo: A una solución de LDA (preparada mediante la adición de *n*-butillitio (20,0 ml, 49,3 mmol) a diisopropilamina (5,16 mg, 51,0 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, agitada durante 30 min) se le añadió gota a gota 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (4,00 g, 16,4 mmol) en TMEDA (15 ml, 99 mmol) mediante una bomba de jeringa a -78 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, después se añadió lentamente (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (8,11 g, 51,0 mmol) en THF (20 ml) mediante una bomba de jeringa durante 15 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl saturado a -78 °C, se calentó hasta ta y se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80 g, gel de sílice, MeOH/DCM, gradiente al 0-10 %, controlado a 210 nm) para proporcionar compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 403

Etapa B: 4-hidroxi-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-metil 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-etil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (4000 mg, 9,94 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (23 ml, 298 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 2 h. Después de la retirada de los volátiles, se puso brevemente a alto vacío para retirar el exceso de TFA y el residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadió carbonato de potasio (13,7 g, 99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso (50 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió (BOC)₂O (6,51 g, 29,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20 %/DCM, controlado a 210 nm) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 271

Etapa C: 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo, Isómero A e Isómero B:



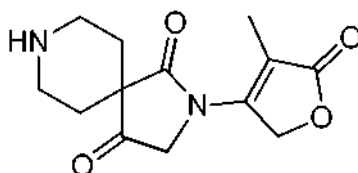
A un matraz de fondo redondo se cargó 4-hidroxi-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,48 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (546 mg, 2,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (33,9 mg, 0,037 mmol), Xantphos (64,2 mg, 0,111 mmol) y carbonato de cesio (964 mg, 2,96 mmol). El matraz se equipó con un condensador, se sometió a vacío y se volvió a rellenar con N₂ y se rellenoó con dioxano (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se evaporó para

dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un racemato. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 367. La mezcla racémica se separó por SFC-HPLC, usando las siguientes condiciones: chiralcel OJ, 21 x 250 mm, MeOH al 10 % +0,2 DEA, 50 ml/min para proporcionar el Isómero A (enantiómero de elución más rápida) CL/EM: [(M+1)]⁺ = 367 y el Isómero B (enantiómero de elución más lenta) CL/EM: [(M+1)]⁺ = 367.

Etapa D: 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-1-ona,

Isómero A e Isómero B: Los compuestos del título se prepararon a partir de los Isómeros A y B de 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo, respectivamente, usando TFA en un modo similar a como se ha descrito previamente para el I-19. Isómero A: CL/EM: [(M+1)]⁺ = 267; Isómero B: CL/EM: [(M+1)]⁺ = 267.

INTERMEDIO 38



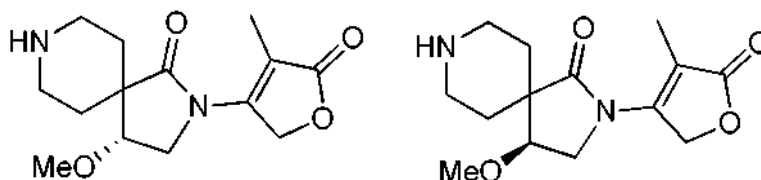
2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-1,4-diona

Etapa A: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo:

A 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1-37, Etapa C) (200 mg, 0,546 mmol) en DCM (2,8 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (68,8 mg, 0,819 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (347 mg, 0,819 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h, después se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10 %, NaHCO₃ y se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 365;

Etapa B: 2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-1,4-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo en un modo similar a como se describe en el I-19. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 265

INTERMEDIOS 39A y 39B

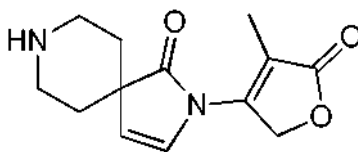


4-Metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-1-ona, Isómero A e Isómero B

Etapa A: 4-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (**Enantiómero A y Enantiómero B**): A una solución de 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,273 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió yodometano (171 ml, 2,73 mmol) y óxido de plata (69,6 mg, 0,300 mmol). El vial se cerró herméticamente, se envolvió con papel de aluminio y se agitó a 58 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título as una mezcla de enantiómeros. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 381. La mezcla racémica se separó por SFC-HPLC, usando las siguientes condiciones: chiralcel AD-H, 2 x 25 cm, MeOH al 15 %, 60 ml/min para proporcionar el enantiómero A de elución más rápida: CL/EM: [(M+1)]⁺ = 381; y enantiómero B de elución más lenta: CL/EM: [(M+1)]⁺ = 381

Etapa B: 4-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-1-ona, Isómero A e Isómero B: Los isómeros individuales del compuesto del título se prepararon cada uno a partir de los enantiómeros a partir de la etapa previa en un modo similar a como se describe para I-19, Etapa B, usando TFA. Isómero A (obtenido a partir del Enantiómero A, Etapa A): CL/EM: [(M+1)]⁺ = 281. Isómero B (obtenido a partir del Enantiómero B, Etapa A): CL/EM: [(M+1)]⁺ = 281.

INTERMEDIO 40



2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona

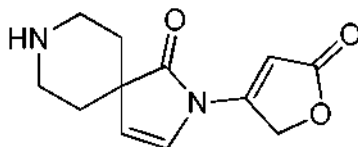
5 Etapa A: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,819 mmol) en DCM (8,2 ml) a 0 °C se le añadió DBU (370 ml, 2,46 mmol), y XtalFluor-E® (562 mg, 2,46 mmol). La mezcla se agitó durante una noche mientras se calentaba hasta ta, y se inactivó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hex) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 349

10

Etapa B: 2-(4-Metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo usando TFA en un modo análogo al descrito para preparara I-19, Etapa B. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 249.

15

INTERMEDIO 41



20 2-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona

Etapa A: *tert*-Butil 4-hidroxi-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato: A un matraz de fondo redondo se le cargó 4-hidroxi-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,11 mmol), 4-bromofuran-2(5*H*)-ona (271 mg, 1,66 mmol), Pd(OAc)₂ (24,9 mg, 0,111 mmol), Xantphos (96 mg, 0,166 mmol) y K₂CO₃ (307 mg, 2,22 mmol). El matraz se cerró herméticamente, se sometió a vacío y se volvió a llenar con N₂ y se llenó con dioxano (4,5 ml) y H₂O (60,0 ml, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche, después se filtró a través de CELITE®, y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 353

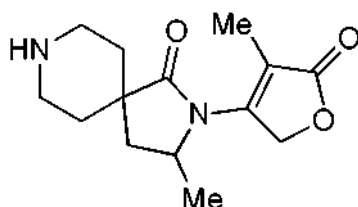
30 Etapa B: 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-hidroxi-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (210 mg, 0,596 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se le añadió DBU (269 ml, 1,79 mmol), y XtalFluor-E® (409 mg, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba hasta ta, después se inactivó con NaHCO₃ acuosa. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hex) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 335;

35

Etapa C: 2-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona: El compuesto del título se preparó a partir de 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo usando TFA en un modo análogo al que se describe para I-19, Etapa B. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 235

40

INTERMEDIO 42

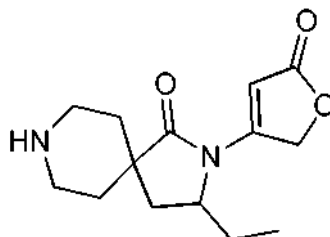


45 3-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó en dos etapas en un modo análogo al que se describe para 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-22), excepto que parte de trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (I-9). CL-EM (IE, *m/z*): 265 (M+1)⁺.

50

INTERMEDIO 43

5 3-etil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10 **Etapas A:** 4-etil 4-(2-bromoalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (29,1 ml, 58,3 mmol) a -78 °C a una solución de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (9,56 ml, 38,9 mmol) en THF (200 ml) y se agitó a esta temperatura durante 50 min. Se añadió lentamente 2,3-dibromoprop-1-eno (5,47 ml, 56,0 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl (15 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml X 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para conseguir el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 220 g de RediSep Gold) usando EtOAc al (0-30 %)/Hexanos como fase móvil para dar el compuesto del título.

15 **Etapas B:** 4-etil 4-(2-metilenobutil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: A una solución de 4-etil 4-(2-bromoalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (5,0 g, 13,3 mmol) en THF (80 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió BINAP (3,31 g, 5,32 mmol), dietilcinc (15,95 ml, 15,95 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,597 g, 2,66 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y se calentó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se evaporó para retirar el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 220 g de RediSep Gold) usando EtOAc al (0-30 %)/Hexanos como fase móvil y el compuesto del título se aisló.

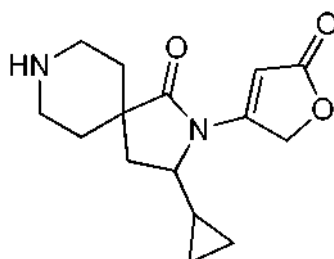
20 **Etapas C:** 4-etil 4-(2-oxobutil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: Se añadió tetrahidroxidioxidoosmio de potasio (0,041 g, 0,111 mmol) a una solución de 4-etil 4-(2-metilenobutil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1,0 g, 3,07 mmol) en acetona (20 ml) y agua (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadió peryodato de sodio sólido (2,62 g, 12,26 mmol) en cuatro porciones durante 1 hora y la reacción temperatura se mantuvo por debajo de 40 °C usando un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En este momento la CLEM mostró la reacción incompleta. Se añadieron otros 0,036 equiv. de tetrahidroxidioxidoosmio de potasio (0,041 g, 0,111 mmol) y después la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. La CLEM después de 2 horas, mostró la finalización de la reacción. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para retirar acetona, y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ (20 ml X 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, después se concentraron para conseguir el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 80 g RediSep Gold) usando EtOAc al (0-35 %)/Hexanos como fase móvil y el compuesto del título se aisló.

25 **Etapas D:** 3-etil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución en agitación de 4-etil 4-(2-oxobutil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (0,78 g, 2,38 mmol) en etanol (24 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió acetato de amonio (2,39 g, 31,0 mmol), cianoborohidruo de sodio (0,422 g, 6,72 mmol) y sulfato de magnesio (1,577 g, 13,10 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre CELITE® para retirar MgSO₄ y el filtrado se concentró. El residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró, después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g RediSep Gold) usando MeOH al (0-10 %) /EtOAc para dar el compuesto del título.

30 **Etapas E y F:** 3-etil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: El compuesto del título se preparó en dos etapas a partir de 3-etil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo en un modo análogo a como se describe para 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-22).

INTERMEDIO 44

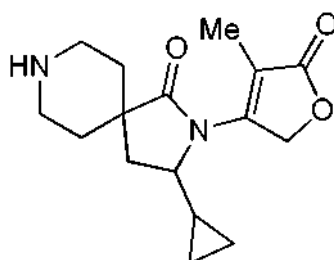
50



3-ciclopropil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

- 5 **Etapa A:** 4-etil 4-(2-ciclopropilalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: 4-etil 4-(2-bro-moalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1,0 g, 2,66 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0,413 g, 2,79 mmol), carbonato de cesio (2,60 g, 7,97 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,058 g, 0,080 mmol) se recogieron en tolueno (14 ml) y agua (1,39 ml) en un vial de microondas, se desgasificaron y se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se tomó la CL/EM que mostró casi la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (RediSep Gold, 80 g) usando EtOAc al (0-30 %)/Hexanos como fase móvil para proporcionar el compuesto del título. 3-ciclopropil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: El compuesto del título se preparó a partir de 4-etil 4-(2-ciclopropilalil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo en cuatro etapas en un modo análogo a como se describe para 3-etil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-43).

INTERMEDIO 45

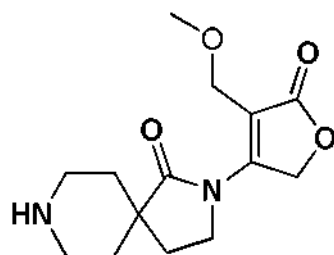


20

3-ciclopropil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

- 25 El compuesto del título se preparó en un modo análogo al I-44, pero usando trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo.

INTERMEDIO 46



30

2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

- 35 **Etapa A:** 2-(4-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-16, Etapa A) (2,73 g, 8,12 mmol) en DCM (70 ml) y se trató con N-bromosuccinimida (1,73 g, 9,74 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera después se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 80 g de RediSep Gold) usando EtOAc al (25-80 %)/Hexanos como fase móvil para proporcionar el compuesto del título.
- 40 **Etapa B:** 1-oxo-2-(5-oxo-4-vinil-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo: 2-(4-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g,

5,30 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (1,06 g, 7,95 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,345 g, 0,530 mmol) y fosfato de potasio tribásico (10,60 ml, 10,60 mmol) se recogieron en THF (44,1 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se desgasificó y la mezcla resultante se calentó durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc y agua. Después de la separación de capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al (30-100 %)/hexanos como fase móvil para proporcionar el compuesto del título.

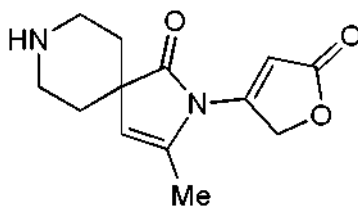
Etapa C: 2-(4-formil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Se disolvió 1-oxo-2-(5-oxo-4-vinil-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 4,4 mmol) en acetona (36 ml) y agua (36 ml), después se añadió K₂O₈O₄·2H₂O y la mezcla se agitó durante ~ 5 min. Se añadió peryodato de sodio sólido (3,77 g, 17,6 mmol) en 4 porciones durante 1 hora y la reacción temperatura se mantuvo por debajo de 40 °C usando un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La CLEM después de 2 horas, mostró el consumo completo del material de partida. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para retirar acetona. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para obtener el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: 2-(4-(hidroximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: Se disolvió 2-(4-formil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,18 g, 3,24 mmol) en THF (13 ml) y MeOH (13 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió borohidruro de sodio (0,147 g, 3,89 mmol) en dos porciones iguales y la mezcla resultante se agitó durante ~15 min a -78 °C. La CL-EM después de 15 minutos agitándose a -78 °C mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio a -78 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa E: 2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: 2-(4-(hidroximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,42 g, 1,15 mmol), óxido de plata (0,292 g, 1,26 mmol) y yoduro de metilo (0,358 ml, 5,73 mmol) se recogieron en DCM (5 ml) y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más óxido de plata (0,292 g, 1,26 mmol) y yoduro de metilo (0,358 ml, 5,73 mmol) a la mezcla con DCE (8 ml) y la mezcla resultante se calentó a 54 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® para retirar óxido de plata, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g de RediSep Gold) usando EtOAc al (20-80 %)/DCM como fase móvil para proporcionar el compuesto del título.

Etapa F: 2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo en un modo análogo como se describe para 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (I-22, última etapa).

INTERMEDIO 47



3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona

Etapa A: 4-metil 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxipropil)piperidin-1,4-dicarboxilato: A una solución de LDA (preparada por la adición de *n*-BuLi (27,7 ml, 55,5 mmol) a diisopropilamina (8,04 ml, 57,3 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, agitada durante 30 min) se le añadió gota a gota 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (4500 mg, 18,5 mmol) en TMEDA (16,6 ml, 111 mmol) mediante una bomba de jeringa a -78 °C durante 20 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y se añadió lentamente (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (9931 mg, 57,3 mmol) en THF (20 ml) mediante una bomba de jeringa durante 20 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, y se inactivó con NH₄Cl saturado a -78 °C, se calentó hasta ta y se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM, gradiente al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título. $_{CL/EM}: [(M+1)]^+ = 417$

Etapa B: 4-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-metil 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxipropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (8000 mg,

19,2 mmol) en DCM (190 ml) se le añadió TFA (44,4 ml, 576 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 2 h. Después de la retirada de los volátiles, se aplicó brevemente alto vacío para retirar el exceso de TFA, y el residuo se disolvió en MeOH (190 ml) y se añadió K₂CO₃ (26,5 g, 192 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (60 ml), seguida de (BOC)₂O (12,6 g, 57,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20 %/DCM, controlado a 210 nM) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 285

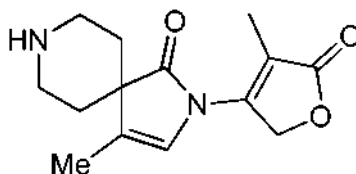
Etapa C: 4-hidroxi-3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se le cargó 4-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1000 mg, 3,52 mmol), 4-bromofuran-2(5*H*)-ona (860 mg, 5,28 mmol), Pd(OAc)₂ (79 mg, 0,352 mmol), Xantphos (305 mg, 0,528 mmol) y K₂CO₃ (972 mg, 7,03 mmol). El matraz se cerró herméticamente, se sometió a vacío y se volvió a llenar con N₂ y se llenó con dioxano (14 ml) y agua (190 ml, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM, llegó a MeOH al 6 %/DCM, seguido de otra columna con EtOAc al 0-100 %/hex) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 367

Etapa D: 4-yodo-3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución del compuesto de la etapa C (370 mg, 1,01 mmol) en tolueno (20 ml) a ta se le añadió PPh₃ (397 mg, 1,515 mmol), imidazol (137 mg, 2,02 mmol) y I₂ (384 mg, 1,515 mmol). La mezcla se agitó durante 10 h a 100 °C y se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se diluyó con DCM, se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hex) para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1-56)]⁺ = 421

Etapa E: 4-yodo-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: El compuesto de la Etapa D (100 mg, 0,210 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató con TFA (485 ml, 6,30 mmol) a 0 °C para retirar el grupo Boc que proporcionó la sal de TFA después de la evaporación del disolvente. Después, una columna de 2 g de Bond Elut SCX se aclaró primero con MeOH, se cargó la muestra con MeOH, se lavó con MeOH gota a gota para retirar TFA y finalmente se aclaró con NH₃ 2 N/MeOH para dar el compuesto del título en forma de una base libre. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 377

Etapa F: 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona: A una solución del compuesto de la Etapa E (180 mg, 0,478 mmol) en THF (4,8 ml) a ta se le añadió 10-etil-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (unida a polímero, 1,15 mmol/g, resina de 2,5 g). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h en un agitador, después la resina se retiró por filtración con un aclarado de MeOH y la mezcla resultante se evaporó para dar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 249

INTERMEDIO 48

4-Metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona

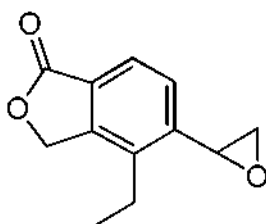
Etapa A: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo: A 4-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (véase el ejemplo I-37A y el I-37B, Etapa C, racemato antes de la separación HPLC quiral)(200 mg, 0,546 mmol) en DCM (2,8 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (68,8 mg, 0,819 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (347 mg, 0,819 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h, después se inactivó con soluciones acuosas al 10 % de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ y se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 365

Etapa B: 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz que contenía 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-di-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,549 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota NaHMDS (1,10 ml, 1 M en THF, 1,10 mmol) durante 5 min a -78 °C. La solución se agitó durante 2 h, después se añadió gota a gota *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (314 mg, 0,878 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 497

Etapa C: 4-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,363 mmol) en THF (3,6 ml) y se añadió Pd(Ph₃P)₄ (209 mg, 0,181 mmol), seguido de trimetilaluminio (3,6 ml, 7,25 mmol) a 0 °C. Esta reacción se agitó a ta durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a 0 °C (altamente exotérmica). Esta mezcla se diluyó con EtOAc, se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 363

Etapa D: 4-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona: Se trató 4-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,359 mmol) en DCM (1,8 ml) con TFA (0,8 ml, 10,7 mmol) a 0 °C para retirar el grupo Boc que proporciona la sal de TFA. La sal de TFA se cargó sobre una columna de intercambio iónico de 2 g de Bond Elut SCX con MeOH, después, se lavó además con MeOH gota a gota para retirar TFA y finalmente se aclaró con NH₃ 2 N/MeOH para dar el compuesto del título en forma de una amina libre. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 263

INTERMEDIO 49



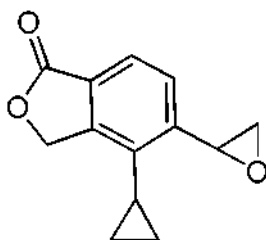
4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,0 g, 8,37 mmol) y Pd/C (400 mg) en 50 ml de MeOH se agitó a ta en H₂ (1 atm) durante una noche y después se filtró. El filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa B: 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,81 g, 7,51 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1,21 g, 9,01 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en N₂ durante una noche y después se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa C: 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,1 g, 5,85 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,60 g, pureza del 85 %, 17,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 días. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuosa hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 50



4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (50 g, 0,235 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (400 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (55,5 g, 0,247 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (2 l), se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona.

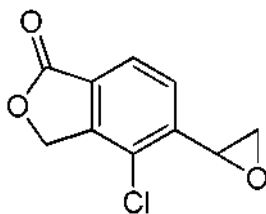
Etapa B: 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (1 g, 2,95 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (474 mg, 3,54 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en N₂ durante 2 horas. La TLC mostró la reacción completa. La mayoría del disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa C: 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una mezcla enfriada (0 °C) de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,2 g, 9,21 mol) y Pd(OAc)₂ (100 mg) en EtOAc (50 ml) se le añadió lentamente una solución de CH₂N₂ en éter (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con ácido acético, se filtró y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar compuesto del título.

Etapa D: 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona (760 mg, 3,004 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (805 mg, 6,01 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) en 20 ml de TEA and 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en N₂ durante 8 horas. Después de que la TLC mostrara la reacción completa, entonces se retiró la mayoría del disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

Etapa E: 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (440 mg, 2,2 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (1,14 g, 6,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó a través de TLC prep para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43-4,45 (m, 1H), 3,26-3,28 (m, 1H), 2,68-2,70 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,08-1,12 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

INTERMEDIO 51

4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol: A una solución de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (8,10 g, 51,7 mmol) en MeOH se le añadió NaBH₄ (1,96 g, 51,7 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La reacción después se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se usó en la Etapa B sin purificación adicional.

Etapa B: 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol: A un matraz cargado con 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol y una barra de agitación, se le añadieron NBS (10,8 g, 60,5 mmol) y TFA (50 ml). La reacción se dejó en agitación durante 16 horas a TA, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se recogieron un par de regioisómeros a partir de la separación. El punto menos polar era el 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol deseado de acuerdo con el análisis de RMN.

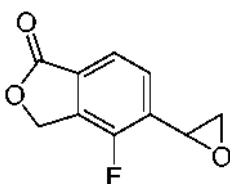
Etapa C: 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3H)-ona: A un matraz cargado con 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol (2,44 g, 10,3 mmol) y una barra de agitación, se le añadieron CuCN (2,76 g, 30,8 mmol) y DMF (25 ml). El matraz se equipó con un condensador y se purgó tres veces con nitrógeno. Después, la solución se calentó a 145 °C durante 2 horas. En este momento, se añadió agua (0,555 ml, 30,8 mmol) a la reacción mediante una jeringa y la reacción se mantuvo a 100 °C durante otras 24 horas. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de un lecho de CELITE® para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con NH₄OAc saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar compuesto del título.

Etapa D: 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución fría de 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,39 g, 7,53 mmol) en DCM (25 ml) se le añadieron base de Hunig (3,29 ml, 18,8 mmol) y trifluorometanosulfónico anhídrido (2,54 ml, 15,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. El análisis por TLC mostró el consumo completo de todo el MP. La reacción se diluyó con hexano y se lavó con agua. La solución se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio triflato. CL-EM (M+1 = 317). Al triflato se le añadieron una barra de agitación, viniltrifluoroborato de potasio (1,33 g, 9,90 mmol), PdCl₂(dppf) (0,243 g, 0,332 mmol), trietilamina (1,89 ml, 13,3 mmol) e iso-propanol (50 ml). La mezcla se purgó tres veces con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La TLC mostró la reacción completa en este momento. La

mayoría del disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título.

Etapa E: 4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,1 g, 5,7 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió mCPBA (1,9 g, 8,5 mmol). La solución se dejó en agitación a TA durante 16 horas. El análisis por TLC y CL mostró la formación del producto deseado. La reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ y Na₂CO₃ acuosos, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida para proporcionar compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

INTERMEDIO 52



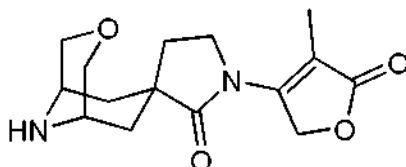
4-Fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-Bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona: Una solución de n-BuLi (40 ml, 100 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (10,6 g, 105 mmol) en 150 ml de THF a -70 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se enfrió de nuevo a -70 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (10 g, 45,7 mmol, en 50 ml de THF). La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora, después se burbujeó gas CH₂O (generado por calentamiento de 5,1 g de paraformaldehído a 200 °C) en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se burbujeó gas HCl en la suspensión durante 15 minutos para dar una solución. La mezcla se diluyó con 1 l de EtOAc y se lavó posteriormente con agua, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72-7,75 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

Etapa B: 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona: Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (5,0 g, 21,6 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (4,4 g, 32,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (500 mg) en 100 ml de TEA y 100 ml de EtOH se calentó a reflujo en N₂ durante 4 h y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67-7,68 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,00 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

Etapa C: 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona: A una solución de 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona (4,0 g, 17,3 mmol) en 100 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (6,0 g, pureza del 85 %, 34,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,21-4,22 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H).

INTERMEDIO 53



(1R,3'r,5S)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3-oxa-9-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona

Etapa A: 7-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetilideno)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,E)-terc-butilo: Una solución de 2-cianoacetato de metilo (4,39 ml, 49,7 mmol), 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (8 g, 33,2 mmol), acetato de amonio (3,83 g, 49,7 mmol) y ácido acético (7,59 ml, 133 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 150 °C durante una noche y el agua generada se separó mediante una trampa de Dean-Stark. Después de la evaporación del disolvente el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1-100)⁺: 223,01.

Etapa B: 7-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7s)-*terc-butilo*: A una suspensión de 7-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetilideno)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,E)-*terc-butilo* (10,82 g, 33,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (6,39 g, 33,6 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C se le añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (50,3 ml, 50,3 mmol) durante 2 h. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió por cloruro de amonio saturado (300 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+23)⁺: 372,94.

Etapa C: ácido 2-((1R,5S,7s)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-il)-2-cianoacético: A una solución de 7-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7s)-*terc-butilo* (1,3 g, 3,7 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (18,55 ml, 18,55 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de la retirada de los volátiles, la fase alcalina se acidificó a 0 °C con HCl 1 N a pH 4. Después, la mezcla se extrajo con isopropanol al 30 %/cloruro de metileno (3x100 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M-100+1)⁺: 237,04.

Etapa D: 7-(cianometil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7r)-*terc-butilo*: Una solución de ácido 2-((1R,5S,7s)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-il)-2-cianoacético (1,10 g, 3,27 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 130 °C durante 20 min. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y salmuera, la fase orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M-100+1)⁺: 193,08.

Etapa E: 7-(cianometil)-7-formil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7r)-*terc-butilo*: A una solución de 7-(cianometil)-7-vinil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7r)-*terc-butilo* (0,66 g, 2,257 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se le añadió peryodato de sodio (1,931 g, 9,03 mmol) y tetraóxido de osmio (0,035 ml, 0,113 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió tiosulfato (2 g) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado y la fase alcalina se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M-100+1)⁺: 195,09.

Etapa F: ácido (1R,5S,7r)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(cianometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico: A una solución de 7-(cianometil)-7-formil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7r)-*terc-butilo* (613 mg, 2,083 mmol) en *terc*-BuOH (10 ml) y agua (5 ml) se le añadieron dihidrogenofosfato de sodio (750 mg, 6,25 mmol) y 2-metil-2 buteno (1,098 ml, 10,41 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones clorito de sodio (565 mg, 6,25 mmol). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron dihidrogenofosfato de sodio adicional (750 mg, 6,25 mmol), 2-metil-2 buteno (1,098 ml, 10,41 mmol) y clorito de sodio (565 mg, 6,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 h antes de inactivarse mediante la adición de HCl 1 N a pH 4. Después, la mezcla se diluyó en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml) mientras que se mantenía el pH 4 por HCl 1 N. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+23)⁺: 333,03.

Etapa G: 7-metil 7-(cianometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7r)-9-*terc-butilo*: A una solución de ácido (1R,5S,7r)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(cianometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (646 mg, 2,082 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió gota a gota TEM-diazometano (5,20 ml, 10,41 mmol) hasta que no hubo generación de burbuja y después la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético (unas pocas gotas). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+23)⁺: 346,98.

Etapa H: 7-metil 7-(2-aminoetil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7r)-9-*terc-butilo*: Una mezcla de 7-metil 7-(cianometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7r)-9-*terc-butilo* (0,58 g, 1,788 mmol) y óxido de platino (IV) (0,082 g, 0,358 mmol) en metanol (10 ml) y ácido acético (10 ml) se hidrogenó a 310,26 KPa (45 Psi) durante el fin de semana. Después de la filtración a través de CELITE® en atmósfera de nitrógeno, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 329,04.

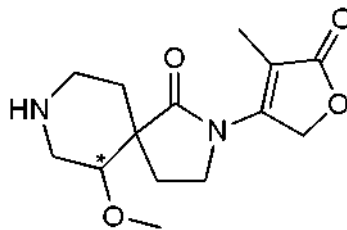
Etapa I: 2'-oxo-3-oxa-9-azaespiro[bicyclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3'r,5S)-*terc-butilo*: Una mezcla de 7-metil 7-(2-aminoetil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxilato de (1R,5S,7r)-9-*terc-butilo* (0,59 g, 1,797 mmol) y carbonato de potasio (1,490 g, 10,78 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo con metileno cinco veces. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+23)⁺: 319,03.

Etapa J: 1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-3-oxa-9-azaespiro[bicyclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3'r,5S)-*terc-butilo*: A una mezcla de 2'-oxo-3-oxa-9-azaespiro[bicyclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1R,3'r,5S)-*terc-butilo* (0,42 g, 1,417 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (0,454 g, 1,842 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (0,588 g, 4,25 mmol), xantphos (0,328 g, 0,567 mmol) y agua (0,077 ml, 4,25 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno durante 20 min antes de la adición de acetato de paladio (II) (0,064 g, 0,283 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante una noche. Después de la filtración el residuo se

purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 393,24.

Etapa K: (1*R*,3'*r*,5*S*)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3-oxa-9-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona: A una solución de 1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'-oxo-3-oxa-9-aza-espiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidina]-9-carboxilato de (1*R*,3'*r*,5*S*)-*terc*-butilo (0,22 g, 0,561 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 51,9 mmol), y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de la retirada de los volátiles el residuo se basificó en una columna de intercambio iónico que se lavó con metanol seguido de elución con amoniaco 1 N en metanol para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 293,21.

10 INTERMEDIO 54



15 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (CIS, Más rápido)

Etapa A: 1-bencil-4-(cianometil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso una solución de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (10 g, 38,27 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (80 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de KHMDS en tetrahidrofurano (42 ml, 1 M) con agitación a 0 °C, y 30 min después, se añadió gota a gota 2-bromoacetoniitrilo (6,89 g, 57,44 mmol, 1,50 equiv.) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título.

Etapa B: 4-(2-aminoetil)-1-bencil-3-hidropiperidin-4-carboxilato de etilo: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10000 ml se puso una solución de 1-bencil-4-(cianometil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (180 g, 599,30 mmol) en ácido acético/metanol (1:1, 5,4 l) y óxido de platino (27 g, 118,90 mmol). Después, el matraz se lavó abundantemente y se cargó con hidrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la filtración en nitrógeno a través de CELITE®, el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa C: 8-bencil-6--hidroxi-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10000 ml se puso una solución de 4-(2-aminoetil)-1-bencil-3-hidropiperidin-4-carboxilato de etilo (220 g, 718,02 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (2000 ml) y amoniaco (2000 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 45 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título.

Etapa D: 6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *cis-terc*-butilo: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno inerte se puso una solución de 8-bencil-6-hidroxi-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (46,3 g, 177,85 mmol, 1,00 equiv.), Cs₂CO₃ (115,9 g, 354,62 mmol, 1,99 equiv.), Xantphos (6,17 g, 10,66 mmol, 0,06 equiv.), Pd₂(dba)₃ (5,52 g, 6,03 mmol, 0,03 equiv.) y trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (56,92 g, 231,23 mmol, 1,30 equiv.) en dioxano (900 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1000 ml de agua, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1000 ml de agua y 1000 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo para dar 6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de *trans-terc*-butilo. CL/EM: (M+1)⁺: 357; RMN H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,33-7,26 (5H, m), 5,27-5,25 (2H, m), 4,04-3,96 (2H, m), 3,75-3,72 (1H, m), 3,58 (2H, d, J = 2,4 Hz), 2,88-2,75 (3H, m), 2,55-2,50 (1H, m), 2,40-2,12 (3H, m), 2,09-2,00 (4H, m), 1,57-1,55 (1H, m). Y 6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *cis-terc*-butilo. CL/EM: (M+1)⁺: 357; H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,33-7,26 (5H, m), 5,27-5,25 (2H, m), 4,06-3,94 (3H, m), 3,61-3,50 (2H, m), 2,93-2,81 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,57-2,48 (1H, m), 2,19-2,12 (2H, m), 2,03-2,02 (3H, m), 1,97-1,85 (2H, m), 1,68-1,58 (2H, m).

Etapa D: 6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (CIS): A una solución de 8-bencil-6-hidroxi-2-(2-metil-3-oxociclopent-1-en-1-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (CIS) (10 g, 28,2 mmol) y di-*terc*-butilcarbonato (7,21 ml, 31,0 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono (1,501 g, 1,411 mmol) y la mezcla resultante se sometió a hidrogenación a 310,26 KPa (45 Psi) a ta durante el fin de semana. La suspensión se filtró a través de CELITE® en atmósfera de nitrógeno, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 367,17.

Etapa E: 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (CIS, más rápido) y 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-

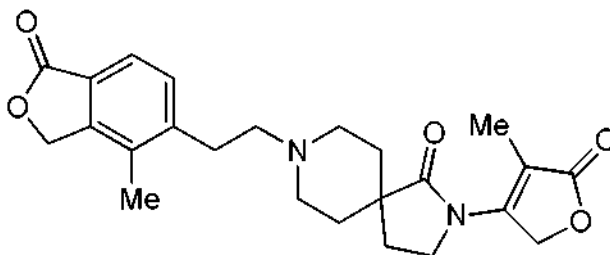
carboxilato de *terc*-butilo (CIS, más lento). A la mezcla de 6-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (CIS) (2 g, 5,46 mmol) y óxido de plata (1,391 g, 6,00 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió yoduro de metilo (3,41 ml, 54,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Después de esto, se enfrió a, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para dar 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (CIS, racemato). CL/EM: (M+1)⁺: 380,99. El racemato se separó adicionalmente en una columna quiral AD para dar 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (elución más rápida, CIS), CL/EM: (M+1)⁺: 381,05 y 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (elución más lenta, CIS). CL/EM: (M+1)⁺: 381,01.

Etapas F: 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (CIS, elución más rápida): A una solución de 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (CIS, más rápido) (2,17 g, 5,70 mmol) en cloruro de metileno (7 ml) se le añadió trifluoroacético (7 ml, 91 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se basificó en una columna de intercambio iónico que se lavó primero con metanol, después eluyó con amoniaco 1 N en metanol para dar 6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (CIS, más rápido). CL/EM: (M+1)⁺: 281,11.

En los siguientes Ejemplos y en los Intermedios anteriores, el isómero "A" y el isómero "B," (por ejemplo, Isómero 6A y 6B, y similares), se refieren a los diastereómeros de elución más rápida y de elución más lenta, respectivamente, basados en el orden de elución observado de los diastereómeros individuales tras la separación de su mezcla de isómeros. Excepto para un centro quiral definido en la mezcla de isómeros precursores, la estereoquímica absoluta de cada uno de los isómeros separados no se determinó a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos en los que no se determinó la estereoquímica absoluta de cada uno de los isómeros separados, puede usarse un asterisco (*) en el dibujo de la estructura química asociada que indica la localización del centro quiral sin asignar.

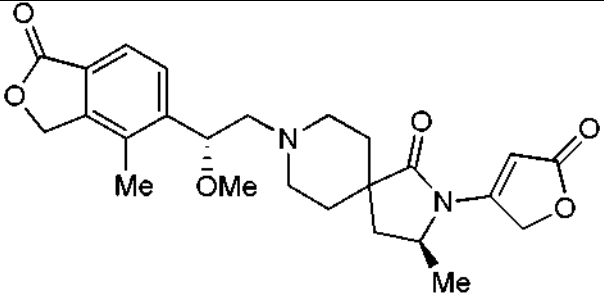
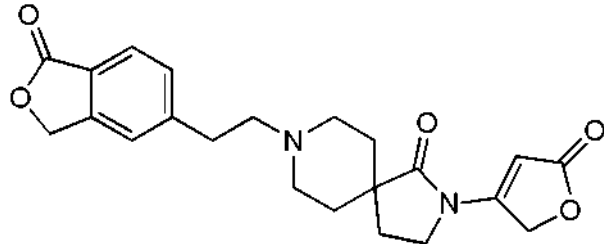
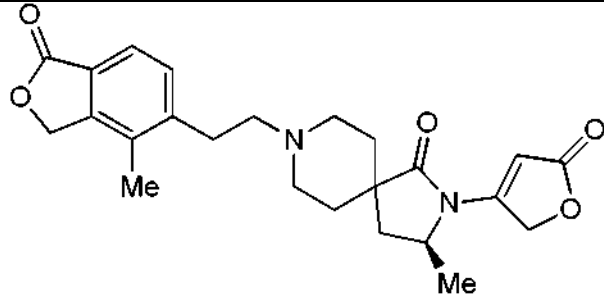
Ejemplo 1



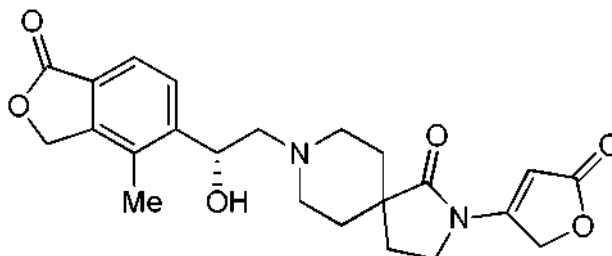
8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Una mezcla de (4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (I-3) (100 mg, en bruto) y 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-16) (145 mg, 0,58 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 2 horas y después se añadió NaBH(OAc)₃ (167 mg, 0,79 mmol) a la mezcla, que se agitó adicionalmente a 50 °C durante 3 horas. Después de inactivarla con NH₄Cl ac. saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep (EtOAc/MeOH: 1/1) y HPLC prep para dar el producto del título. **EM (IEN)** m/z: 425 (M+H⁺); **RMN ¹H** (400 MHz, MeOD): δ 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,27-5,25 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 5H). Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon en un modo análogo al EJEMPLO 1 partiendo de intermedios de piperidina y aldehído preparados como se ha descrito anteriormente.

TABLA 1

Ejem plo	Caracterización	ESTRUCTURA EJEMPLO/NOMBRE	
2	5, 22A	 <p>(S)-8-((R)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 455
3	1, 16	 <p>8-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 397
4	3, 22A	 <p>(S)-3-metil-8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 425

Ejemplo 5

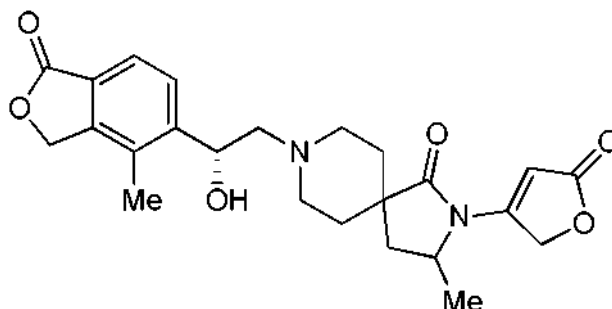


5

8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: Se combinó 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (1-16, 200 mg, 0,846 mmol) con 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (I-4B) (177 mg, 0,931 mmol) en etanol (5 ml) y se calentó en un aparato de microondas a 145 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con metanol al 25 %/EtOAc para proporcionar el compuesto del título. **CL-EM** (IE, *m/z*): 427 (M+1)⁺.

10

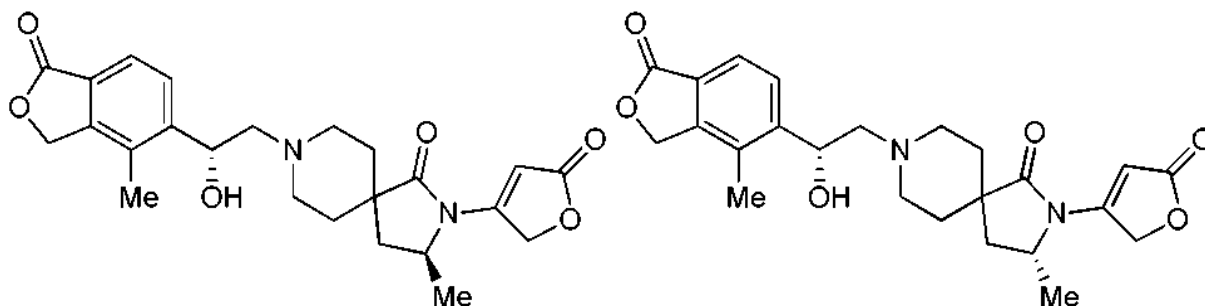
Ejemplo 6



5 8-((R)-2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona:

Se disolvió 3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-22, 0,257 mmol) en etanol (3 ml), y se trató con diisopropiletilamina (135 ml, 0,771 mmol) seguido de (R)-4-metil-5-(oxiran-2-il)iso-benzofuran-1(3H)-ona (I-4B, 73,3 mg, 0,385 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 /EtOAc para dar el producto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. CL-EM (IE, *m/z*): 441,3 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 6A y 6B (isómeros individuales separados)**

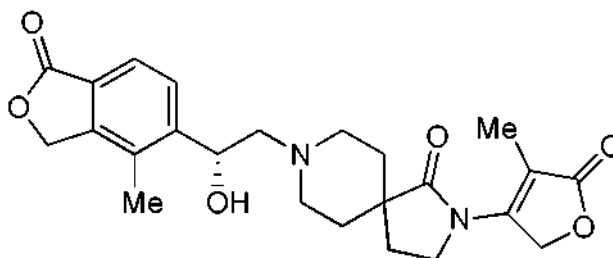


20 (R)-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; y

(S)-8-((R)-2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (isómeros A y B separados):

25 El producto del Ejemplo 6 se resolvió usando SFC eluyendo con MeOH al 30 % (DEA al 0,2 %)/CO₂ en una columna Chiralcel OD para dar el Isómero 6A (elución más rápida) :CL-EM (IE, *m/z*): 441,3; y Isómero 6B (elución más lenta): CL-EM (IE, *m/z*): 441,3 (M+1)⁺.

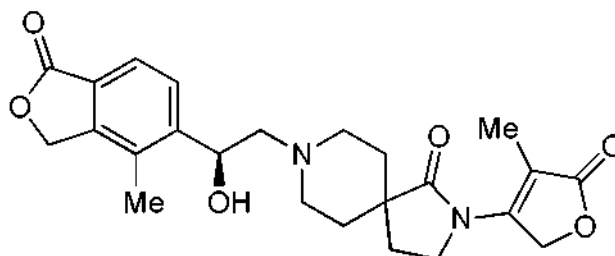
30 **Ejemplo 7**



35 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: Una solución de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (I-17, 6,00 g, 24,0 mmol) y 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (I-4B, 5,93 g, 31,2 mmol) en etanol (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 95 °C durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando metanol/diclorometano, después precipitó a partir de metanol para dar el compuesto del título. CL/EM, (M+1)⁺: 440,93. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃),

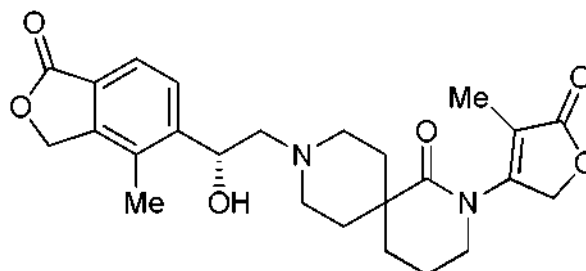
δ 7,845-7,809(m, 2H), 5,290-5,278(m, 4H), 5,139-5,112(m, 1H), 4,072-4,044(*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,190-3,167(m, 1H), 2,876-2,859(m, 1H), 2,636-2,604(m, 2H), 2,468-2,421(m, 1H), 2,311 (s, 3H), 2,350-2,328 (m, 1H), 2,193-2,165(*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,101-2,039(m, 5H), 1,668-1,618(m, 2H).

5 Ejemplo 8



10 8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (1-17, 10 mg, 0,040 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo de microondas se le añadió (S)-4-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (I-4A, 9,9 mg, 0,052 mmol) y la solución resultante se calentó a 140 °C en microondas durante 3 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por TLC preparativa usando metanol al 30 %/acetato de etilo para dar el compuesto del título. CL/EM, (M+)⁺: 441,00, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7,840-7,804(m, 2H), 5,304-5,240(m, 4H), 5,134-5,107(m, 1H), 4,066-4,038(*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,185-3,161(m, 1H), 2,8885-2,862(m, 1H), 2,629-2,568 (m, 2H), 2,462-2,416(m, 1H), 2,305 (s, 3H), 2,344-2,323 (m, 1H), 2,197-2,158(*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,108-2,033(m, 5H), 1,661-1,604(m, 2H).

20 Ejemplo 9



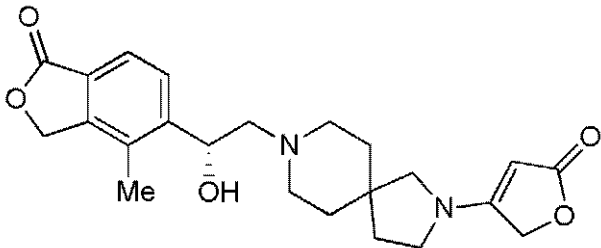
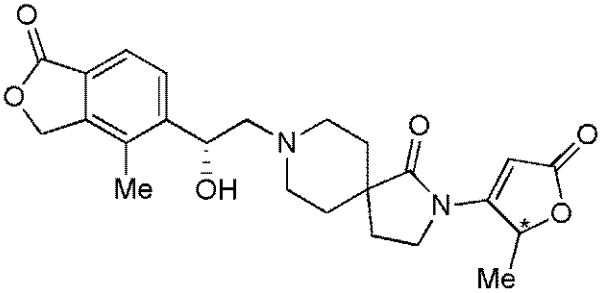
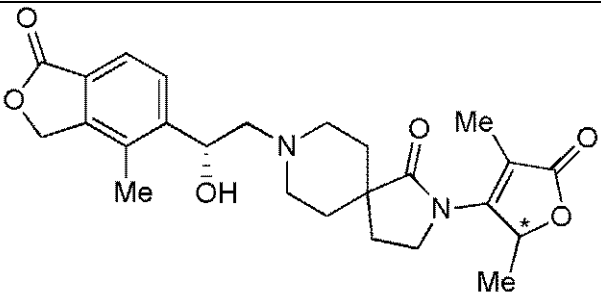
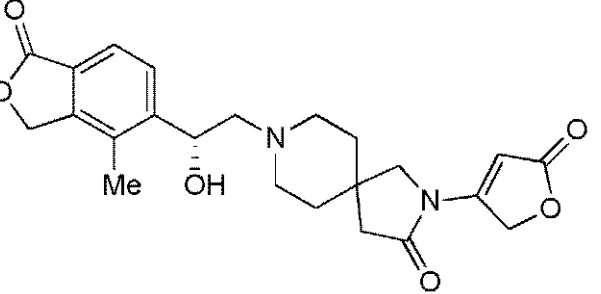
25 9-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-1-oxo-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano

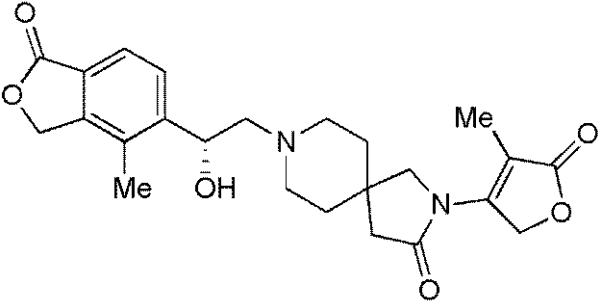
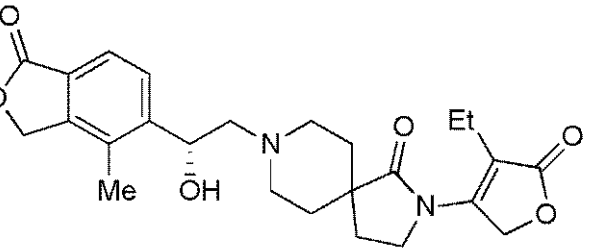
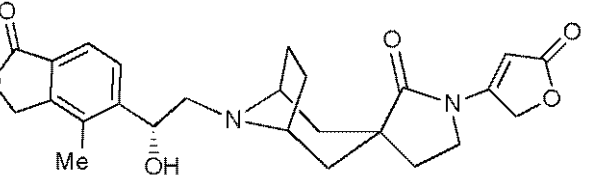
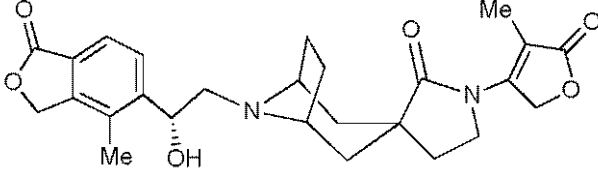
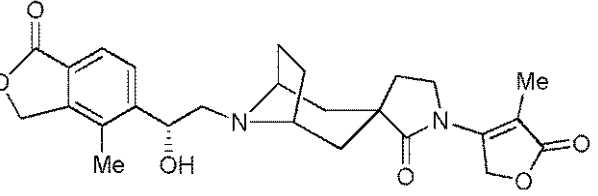
A una solución de 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona (I-19, 50 mg, 0,19 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo de microondas se le añadió (S)-4-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (I-4B, 43,2 mg, 0,227 mmol) y la solución resultante se calentó a 145 °C en microondas durante 35 min. Después de la concentración, el residuo se purificó por TLC preparativa (2000 Mm, MeOH al 8 %/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de una base libre. La base libre se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl 1 M en éter (189 M1, 0,189 mmol) y se concentró a sequedad. CL/EM, (M+)⁺: 455

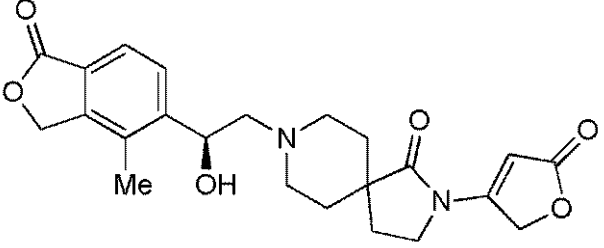
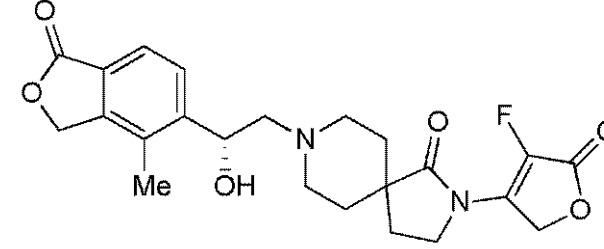
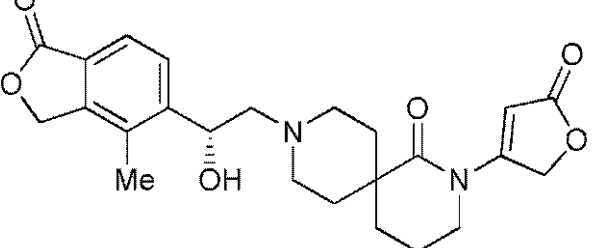
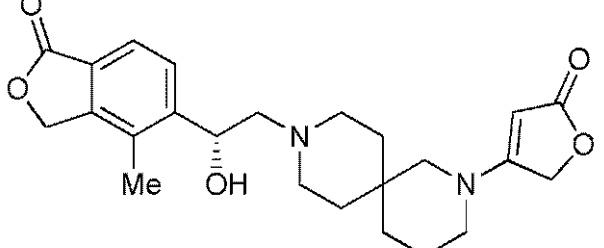
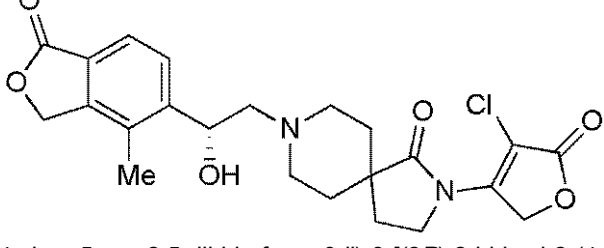
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon en un modo análogo a los EJEMPLOS 5 - 9 partiendo de los intermedios de piperidina y epóxido indicados preparados como se ha descrito anteriormente.

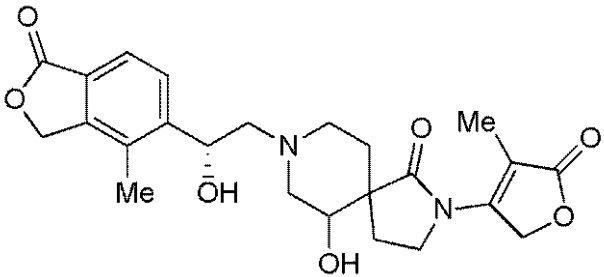
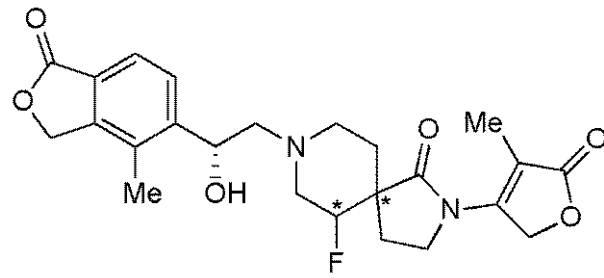
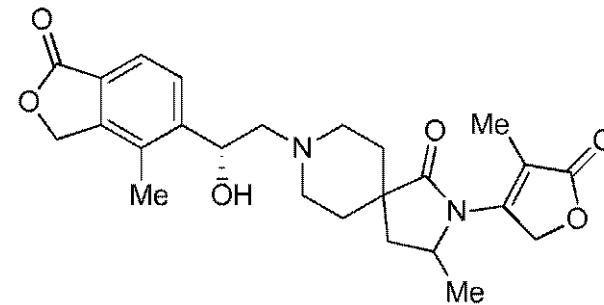
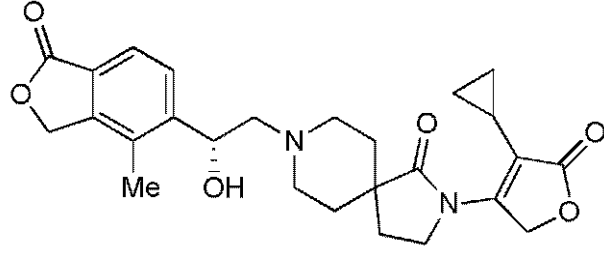
35

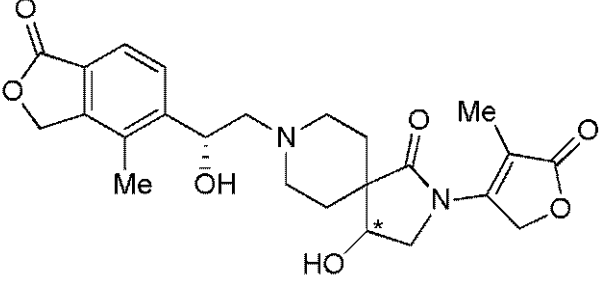
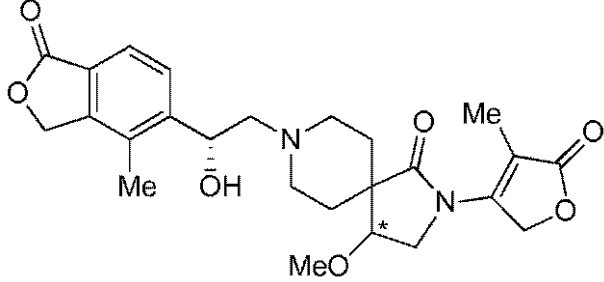
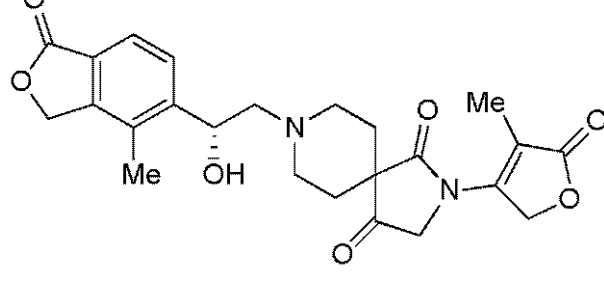
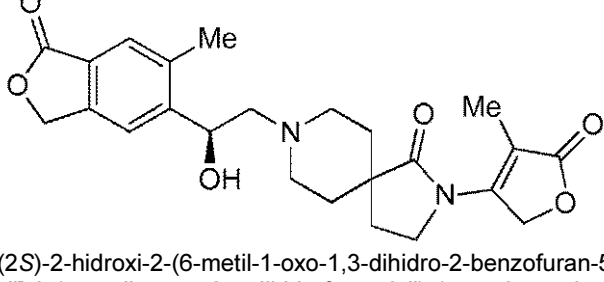
TABLA 2

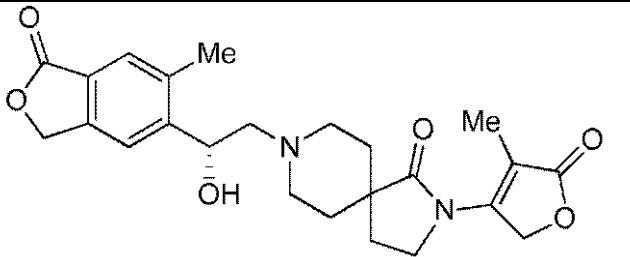
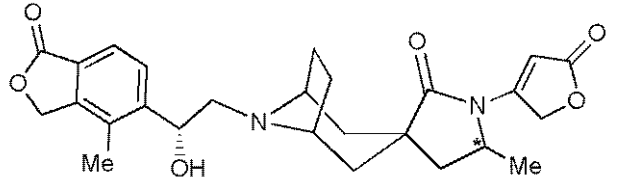
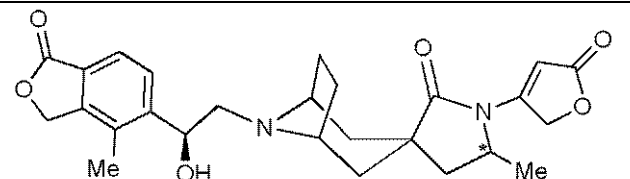
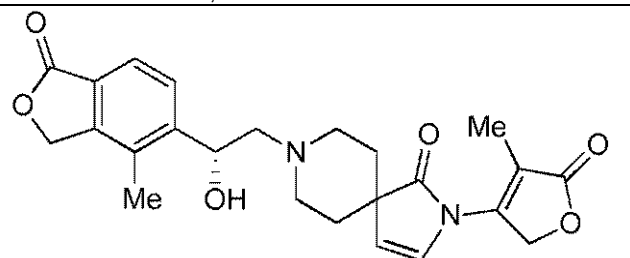
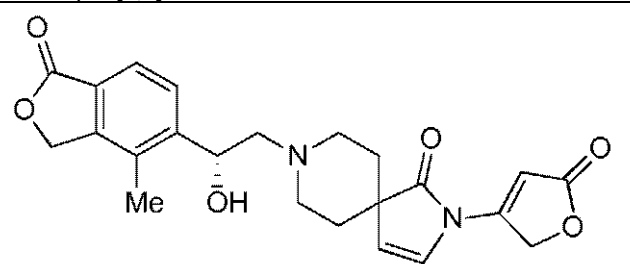
EJEMPLO	Intermedios	ESTRUCTURA EJEMPLO/NOMBRE	Caracterización
10	4B, 14	 <p>5-((1R)-1-hidroxi-2-[2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 413
11 12	4B, 26	 <p>8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona separación SFC quiral usando una columna Chiralpak AS Ej. 11: isómero de elución rápida; Ej. 12: isómero de elución lenta</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 441 para cada isómero
13 14	4B, 27	 <p>2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, separación SFC quiral usando una columna Chiralcel OD-H 13: enantiómero de elución rápida; 14: enantiómero de elución lenta</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 455 para cada isómero
15	4B, 20	 <p>8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 427

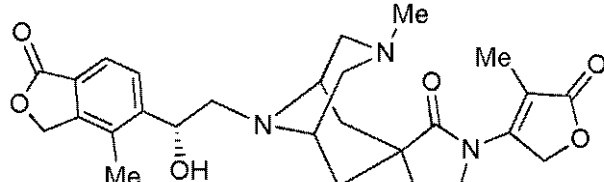
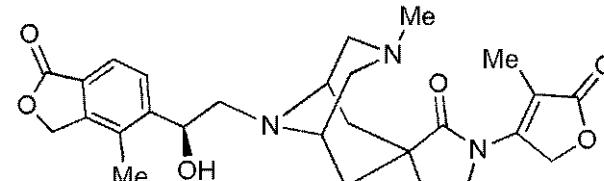
<p>16</p>	<p>4B, 21</p>	 <p>8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 441</p>
<p>17</p>	<p>4B, 23</p>	 <p>2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 455</p>
<p>18</p>	<p>4B, 31</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'<i>H</i>-espiro[8-azabicyclo[3,2,1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 453</p>
<p>19</p>	<p>4B, 30</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'<i>H</i>-espiro[8-azabicyclo[3,2,1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 467</p>
<p>20</p>	<p>4B, 32</p>	 <p>(<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 467</p>

21	4A, 16	 <p>8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 427
22	4B, 29	 <p>2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 445
23	4B, 18	 <p>9-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 441
24	4B, 15	 <p>9-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 427
25	4B, 28	 <p>2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 461, 463

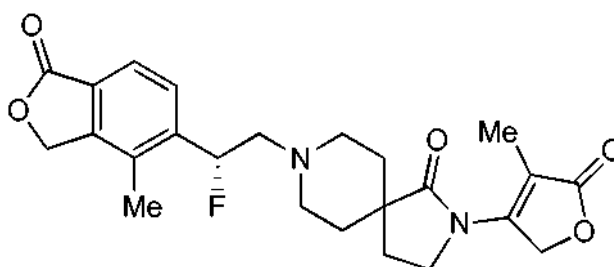
26	4B, 35 polar	 <p>6-hidroxi-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaspiro[4,5]decano</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 457
27 28	4B, 36B	 <p>6-fluoro-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; separación SFC usando una columna Chiralcel IA 27: isómero individual de de elución más rápida; 28: isómero individual de elución más lenta</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 459 para cada isómero
29 30	4B, 42	 <p>(<i>R</i>)-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y (<i>S</i>)-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-one; separación SFC usando una columna Chiralpak AS-H 29: isómero individual de elución más rápida; 30: isómero individual de elución más lenta</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 455 para cada isómero
31	4B, 25	 <p>2-(4-ciclopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 467

<p>32 33</p>	<p>4B, 37A 4B, 37B</p>	 <p>4-hidroxi-8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano, Dos isómeros individuales, estereoquímica en la hidroxi lactama no determinada</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 457 para cada isómero</p>
<p>34 35</p>	<p>4B, 39A 4B, 39B</p>	 <p>8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-4-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona Dos isómeros individuales,</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 471 para cada isómero</p>
<p>36</p>	<p>4B, 38</p>	 <p>8-[(2<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 455</p>
<p>37</p>	<p>7B, 17</p>	 <p>8-[(2<i>S</i>)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano, química absoluta supuesta pero no determinada de forma inequívoca</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 441</p>

38	7A, 17	 <p>8-[(2R)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano, química absoluta supuesta pero no determinada de forma inequívoca</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 441
39 40	4B, 33A 4B, 33B	 <p>(1R,3r,5S)-8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'H-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona; dos isómeros individuales, estereoquímica en metil lactama no establecida</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 467 para cada isómero
41 42	4A, 33A 4A, 33B	 <p>(1R,3r,5S)-8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'H-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona dos isómeros individuales,</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 467 para cada isómero
43	4B, 40	 <p>8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]dec-3-eno</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 441
44	4B, 41	 <p>(R)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 425

45	4B, 34	 <p>(1R,3's,5S)-9-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-7-metil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'H-espiro[7,9-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 496
46	4A, 34	 <p>(1R,3's,5S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-7-metil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'H-espiro[7,9-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 496

Ejemplo 47



5

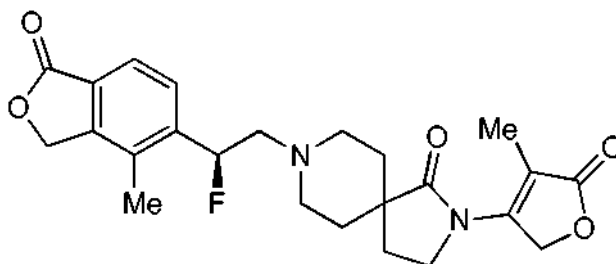
8-[(2R)-2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10 **Etapa A:** 8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una suspensión de 4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (I-4A) (200 mg, 1,05 mmol) y 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (300 mg, 1,05 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadió DIPEA (271 mg, 2,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche, y después se enfrió a temperatura ambiente; el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:MeOH = 20:1) para proporcionar compuesto del título. EM-IEN (m/z): 441 (M+1)⁺.

15 **Etapa B:** 8-[(2R)-2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución del producto de la Etapa A, (170 mg, 0,39 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió Et₃N·3HF (10 gotas) y DAST (5 gotas) a -78 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se inactivó con NaHCO₃ acuosa. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:MeOH = 1:1) para proporcionar compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02-5,88 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 4H), 4,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 5H), 1,55-1,50 (m, 2H). EM-IEN (m/z): 443 (M+1)⁺.

25

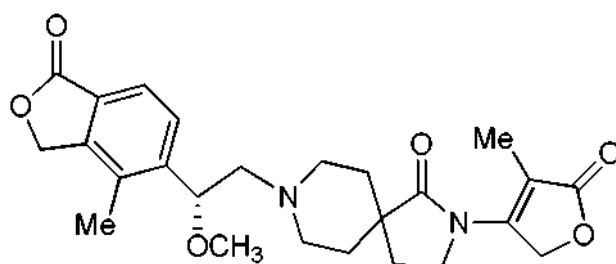
Ejemplo 48



5 8-[(2S)-2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10 El compuesto del título se preparó en un modo análogo al descrito inmediatamente antes para la síntesis del Ejemplo 47, excepto que parte de 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (I-4B). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02-5,88 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 4H), 4,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05-2,86 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 5H), 1,55-1,50 (m, 2H). **EM-IEN** (m/z): 443 (M+1)⁺.

Ejemplo 49

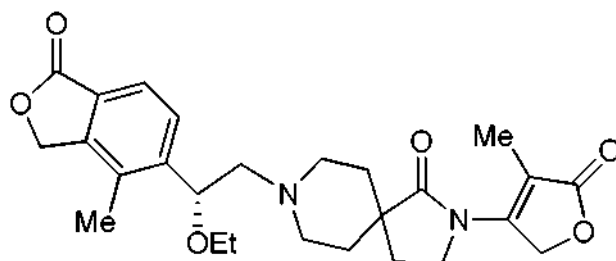


15 8-[(2R)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano

20 **EtapA A:** (S)-8-(2-cloro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (Ejemplo 7) (1,1 g, 2,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,584 ml, 7,49 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió trietilamina (1,22 ml, 8,74 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,031 g, 0,250 mmol) de -10 a -15 °C (ice-NaCl). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: 459,05 (M+1).

25 **EtapA B:** 8-[(2R)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano: Se agitó una pequeña pieza de metal de sodio en metanol (20 ml) hasta que el sodio desapareció. El producto de la Etapa A (45 mg, 0,098 mmol) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a ta durante 20 min. Se añadieron 3 ml de HCl 1 N y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DEMO, y se purificó por Gilson HPLC de fase inversa (3 %-45 % de TFA al 0,1 %-agua en TFA al 0,1 %-AcCN) para dar el compuesto del título. **RMN ¹H** (500 MHz), δ 7,82 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 5,42 (2 H, s), 5,28 (2 H, s), 5,20 (1 H, m), 4,15 (3 H, s), 3,50-3,90 (4 H, m), 3,12-3,50 (4 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,15-2,37 (4 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,95-2,05 (2 H, m). CL-EM 455,1 (M+1), 477,09 (M+23).

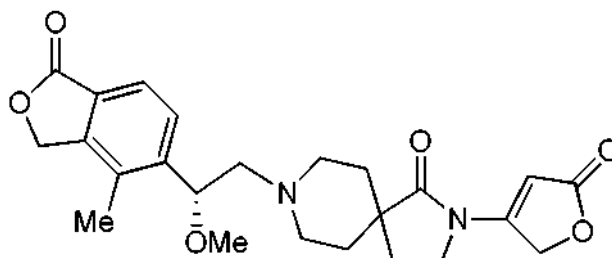
Ejemplo 50



40

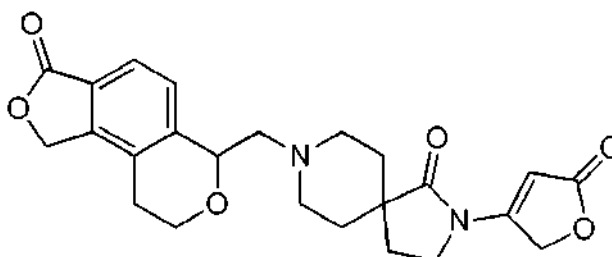
8-[(2R)-2-etoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

5 El compuesto del título se preparó usando esencialmente el mismo procedimiento que el Ejemplo 49 excepto por de etanol en lugar de metanol como el disolvente de reacción en la Etapa B. CL-EM: 469,13 (M+1).

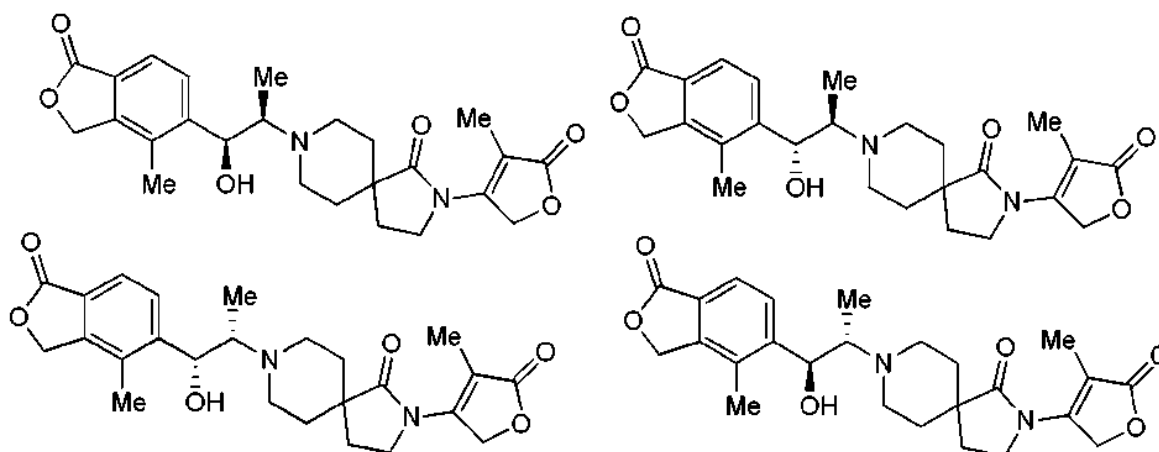
Ejemplo 51

10 8-[(2R)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

15 El compuesto del título se preparó usando esencialmente el mismo procedimiento que el Ejemplo 49, excepto que parte de 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona. CL-EM: 441 (M+1).

Ejemplo 52

20 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil]-2-aza-8-azoniaspiro[4,5]decano: Se combinó (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato (1-8) (80 mg, 0,21 mmol) con 2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-16) (50,5 mg, 0,214 mmol) y trietilamina (30 ml, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un tubo de microondas y se calentó a 140 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por MPLC eluyendo con metanol al 5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de dos enantiómeros. CL-EM: 439 (M+1).

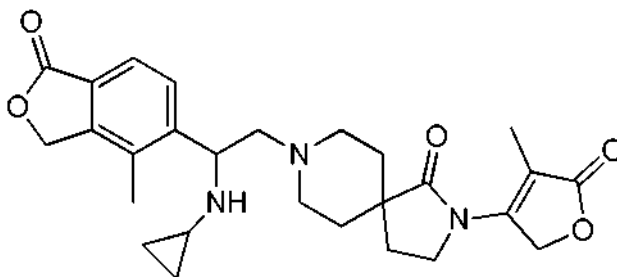
Ejemplos 53a, 53b, 53c, 53d (cuatro isómeros individuales)

8-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-((1*R*,2*R*)-1-hidroxi-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 5 8-((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10 (separados en cuatro isómeros individuales)

A 5-(1,2-dihidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1-6) (300 mg, 1,35 mmol) y 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-17) (405 mg, 1,62 mmol) en alcohol *t*-amílico (2,7 ml) se le añadió 2-(diciclohexilfosfino)-1-fenil-1*H*-pirrol (82 mg, 0,243 mmol) y rutenio carbonilo (51,8 mg, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 140 °C durante dos días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 %/DCM) para separar los isómeros sin y anti. Después, los isómeros *cis* y *anti* se purificaron respectivamente por SFC-HPLC, usando las siguientes condiciones: chiralpak AD, 30x250 mm, MeOH al 65 % + DEA al 0,2 %, 70 ml/min para dar cuatro isómeros individuales del compuesto del título. La esteoquímica absoluta no se ha asignado con certeza para cada isómero en este momento. Se designaron como sigue a continuación: Isómero 53A: elución más rápida a partir de cromatografía en columna de MeOH, elución más rápida a partir de SFC-HPLC; CL/EM: [(M+1)]⁺ = 455. Isómero 53B: elución más rápida a partir de cromatografía en columna de MeOH, elución más lenta a partir de SFC-HPLC; CL/EM: [(M+1)]⁺ = 455. Isómero 53C: elución más lenta a partir de cromatografía en columna de MeOH, elución más rápida a partir de SFC-HPLC; CL/EM: [(M+1)]⁺ = 455. Isómero 53D: elución más lenta a partir de cromatografía en columna de MeOH, elución más lenta a partir de SFC-HPLC; CL/EM: [(M+1)]⁺ = 455

Ejemplo 54



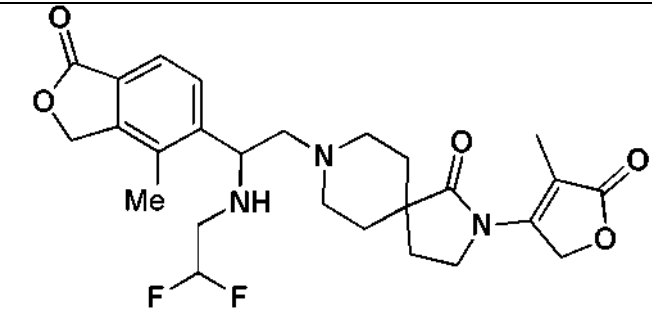
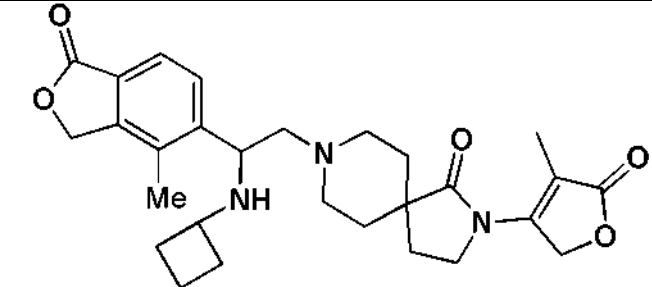
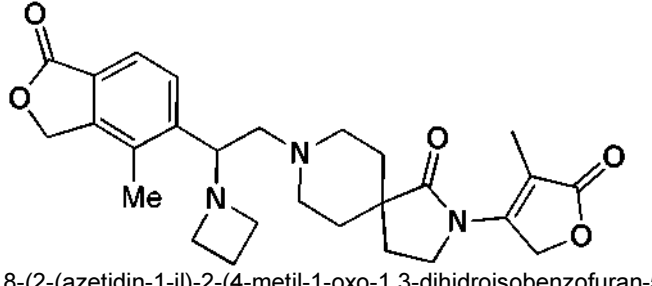
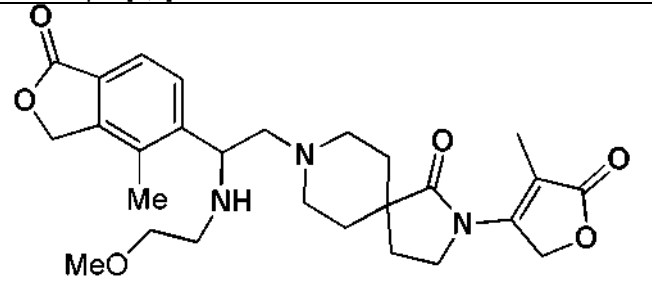
30 8-(2-(ciclopropilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

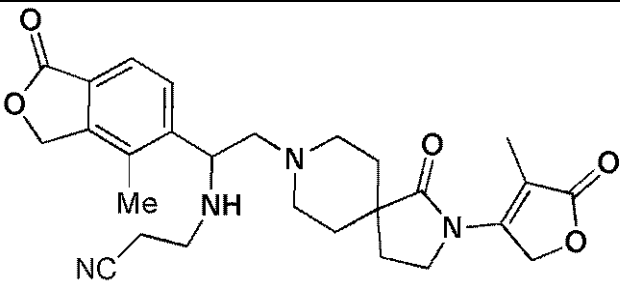
35 **Etapa A:** 8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoetil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona Se agitaron 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (I-17) (2 g, 7,99 mmol), 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (I-4B, método 2, etapa F) (2,150 g, 7,99 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (3,48 ml, 19,98 mmol) en DCM (50 ml) durante una noche a ta. La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,83 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 5,34 (2 H, s), 5,32 (2 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,03 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,71 (1 H, m), 3,15 (1 H, m), 2,94 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,17 (2 H, m), 2,07 (3 H, s), 2,02 (2 H, m), 1,58 (2 H, m). CLEM 438,9 (M+1).

40 **Etapa B:** 8-(2-(ciclopropilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una mezcla de 8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoetil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (25 mg, 0,057 mmol) y ciclopropanamina (6,5 mg, 0,114 mmol) en HOAc anhidro al 5 %/THF (1 ml) se le añadió NaCNBH₃ (18 mg, 0,28 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CLEM mostró que el producto se había formado. La reacción se interrumpió con agua (0,5 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DEMO (1,5 ml) y se filtró. El producto en bruto se purificó por usando HPLC de fase inversa (Acetonitrilo con TFA al 0,1 % : agua con TFA al 0,1 % de 10 % al 60 %) para dar el compuesto del título. **CL-EM** (IE, *m/z*): 480 [M+1]⁺.

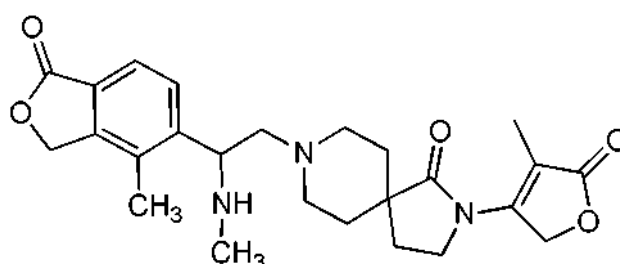
Los Ejemplos en la Tabla 3 a continuación se prepararon en un modo similar al 8-(2-(ciclopropilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona anterior (Ejemplo 54, Etapa B) partiendo de 8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoetil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (Ejemplo 54, Etapa B) y de las aminas indicadas.

TABLA 3

EJEMPLO	Amina	Estructura	Caracterización
55	2,2-difluoro etanamina	 <p>8-(2-((2,2-difluoroetil)amino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	504 (M+H) ⁺
56	Ciclobutanamina	 <p>8-(2-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	494 (M+H) ⁺
57	azetidina	 <p>8-(2-(azetidín-1-il)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	480 (M+H) ⁺
58	2-metoxi etanamina	 <p>8-(2-((2-metoxietil)amino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	498 (M+H) ⁺

59	3-amino propanonitrilo	 <p data-bbox="571 577 1252 656">3-((1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-(2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)etil)amino)propanonitrilo</p>	493 (M+H) ⁺
----	---------------------------	--	---------------------------

Ejemplo 60



5

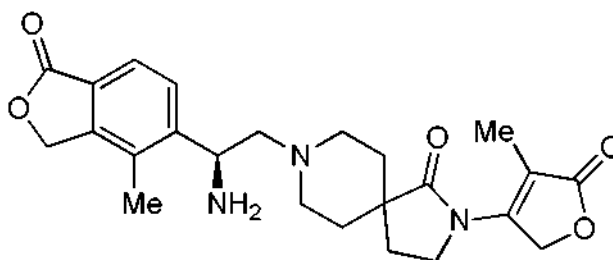
8-[2-(metilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10 A una mezcla de 8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoetil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (25 mg, 0,057 mmol) y metil amina (4 mg, 0,114 mmol) en THF anhidro se le añadió Ti(O-*i*Pr)₄ (35 ml, 0,114 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A esta reacción, se le añadió (200 proof, 0,5 ml) seguido de la adición de NaBH₄ (11 mg, 0,171 mmol) en porciones en 30 min. La reacción se agitó durante 3 h y se interrumpió con agua (0,5 ml). La reacción se repartió entre EtOAc (4 ml x 2) y amonio (2 N, 1,5 ml). La fase orgánica se combinó y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DEMO (1,5 ml) y se filtró. El producto en bruto se purificó por usando HPLC de fase inversa (Acetonitrilo con TFA al 0,1 % : agua con TFA al 0,1 % del 10 % al 60 %) para dar el compuesto del título. **CL-EM** (IE, *m/z*): 454 [M+1]⁺.

15

Ejemplo 61

20



(S)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

25

Etapa A: (S)-8-(2-azido-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una suspensión de 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (Ejemplo 7, 300 mg, 0,68 mmol) y difenilfosforil azida (578 mg, 1,36 mmol) en un disolvente mezcla de tolueno y diclorometano (v : v, 10 : 1, 11 ml) se le añadió DBU (310 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 20 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,94 (dd, *J* = 4,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,33-

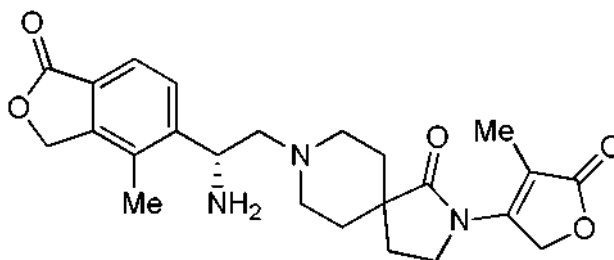
30

2,27 (m, 4H), 2,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H); **EM-IEN** (m/z): 466 (M+1)⁺.

Etapa B: (S)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de (S)-8-(2-azido-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 0,43 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano y agua (v:v, 12:1, 20 ml) se le añadió trifenilfosfina (225 mg, 0,86 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), δ 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,50 (dd, $J = 4,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 2 H), 2,30 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H); **EM-IEN** (m/z): 440 (M+1)⁺.

Ejemplo 62

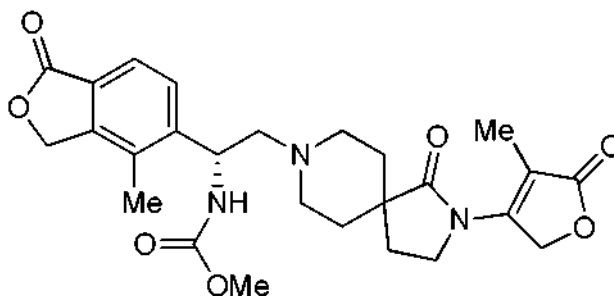


(R)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapa A: (R)-8-(2-azido-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una suspensión de 8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (Ejemplo 8, 500 mg, 1,13 mmol) y difenilfosforil azida (643 mg, 1,36 mmol) en un disolvente mezcla de tolueno y diclorometano (v : v, 10 : 1, 11 ml) se le añadió DBU (343 mg, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 20 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,99 (dd, $J = 4,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H); **EM-IEN** (m/z): 466 (M+1)⁺.

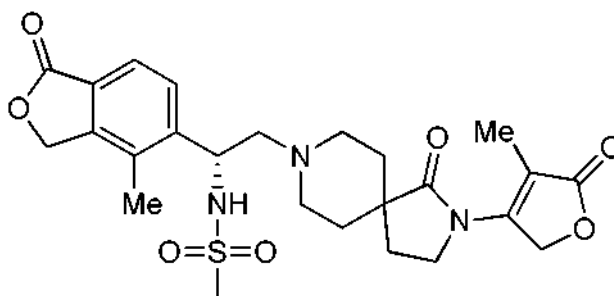
Etapa C: (R)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de (R)-8-(2-azido-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (250 mg, 0,54 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano y agua (v : v, 12 : 1, 20 ml) se le añadió trifenilfosfina (283 mg, 1,08 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título. **RMN ¹H** (400 MHz, Metanol-d₄): δ 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), δ 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,73 (dd, $J = 4,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H). **EM-IEN** (m/z): 440 (M+1)⁺.

Ejemplo 63

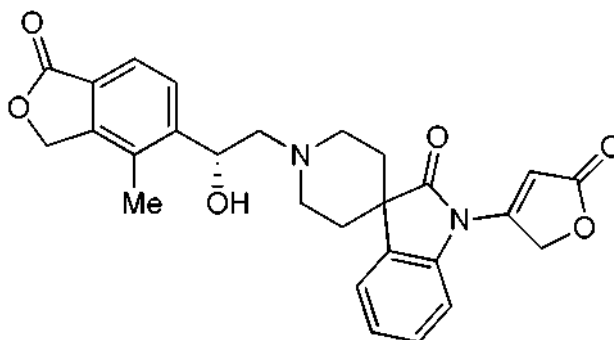


{(1*R*)-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-[2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]etil}carbamato de metilo

5 A una solución de (*R*)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (Ejemplo 62) (35 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (17 ml, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloroforniato de metilo (11 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La TLC indicó que permanecía la mitad del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió trietilamina (17 ml, 0,12 mmol) a la misma, seguido de cloroforniato de metilo (11 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó otras 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 15:1) para proporcionar el compuesto del título. **EM-IEN** (m/z): 498 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 64**20 (*R*)-N-(1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-(2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)etil)metanosulfonamida

25 A una solución de (*R*)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (30 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (29 ml, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (5,3 ml, 0,068 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La TLC indicó que la reacción se había completado. La evaporación del disolvente proporcionó el residuo, que se recogió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (dd, J = 8,0 Hz, J = 8,8 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 4H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H). **EM-IEN** (m/z): 518 (M+1)⁺.

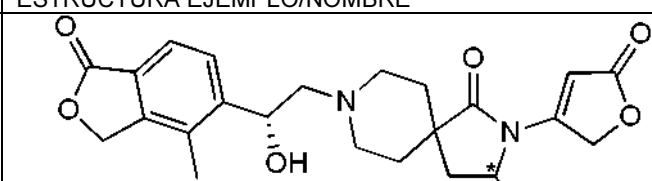
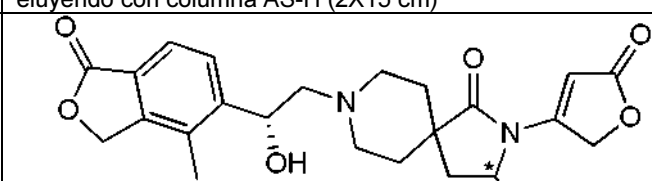
35 **Ejemplo 65**40 1'-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-oxo-1-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,2-dihidroespiro[indolo-3,4'-piperidinio]

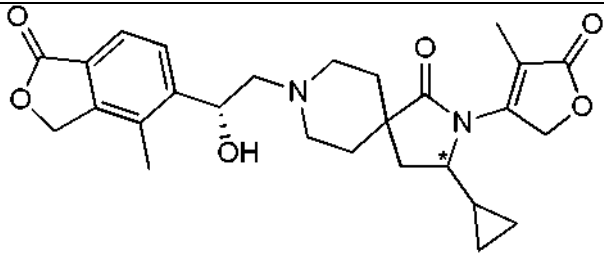
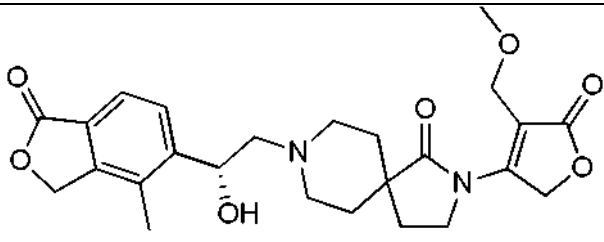
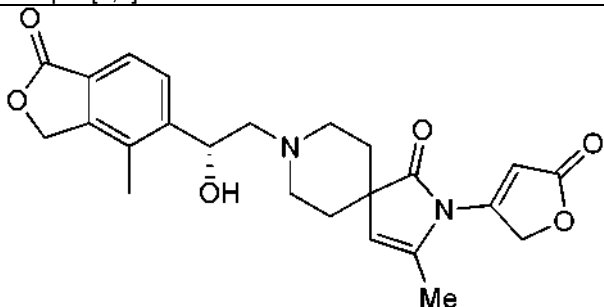
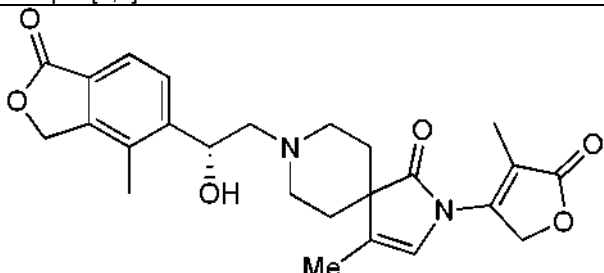
45 **Etapas A:** (*R*)-1'-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)spiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona: El clorhidrato de espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (500 mg, 2,10 mmol) disponible en el mercado, se combinó con 4-metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (I-4A) (398 mg, 2,10 mmol) y DIEA (439 ml, 2,51 mmol) en etanol (7 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por MPLC eluyendo primero con acetato de etilo al 30 %/hexanos y después con metanol al 10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título que fue una mezcla de regioisómeros. **EM-IEN** (m/z): 393 (M+1)⁺;

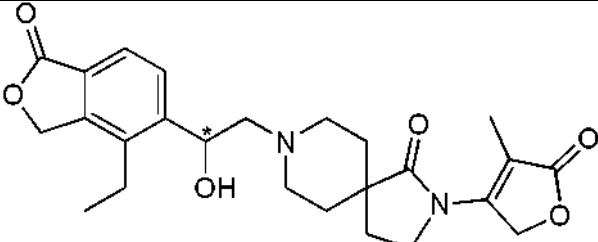
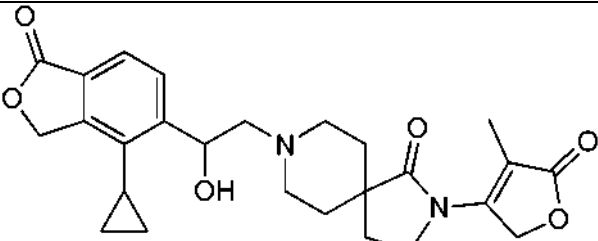
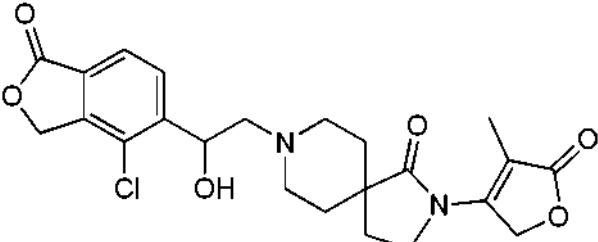
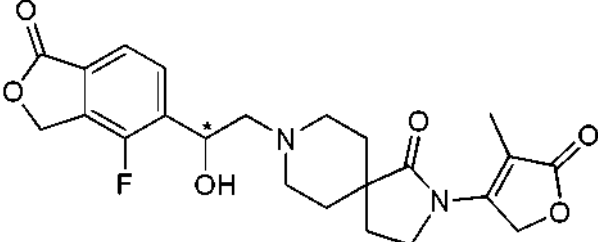
Etapla B: 1'-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-oxo-1-(5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indolo-3,4'-piperidinio]: (*R*)-1'-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (502 mg, 1,28 mmol), 4-bromofuran-2-ona (250 mg, 1,53 mmol), carbonato de cesio (625 mg, 1,92 mmol), Pd(dba)₂ (37 mg, 0,064 mmol), Xantphos (111 mg, 0,192 mmol), se combinaron en un vial de microondas en 5 ml de tolueno. La suspensión se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC usando primero un gradiente de acetato de etilo/hexanos, después metanol al 10 /DCM para eluir el producto. Para separar el producto deseado de impurezas y regioisómeros, el residuo se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (metanol al 10 %/DCM) y mediante SFC HPLC usando una columna chiralcel OD. **EM-IEN** (m/z): 475 (M+1)⁺.

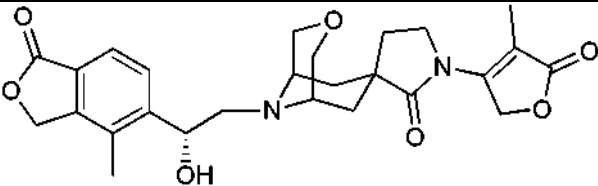
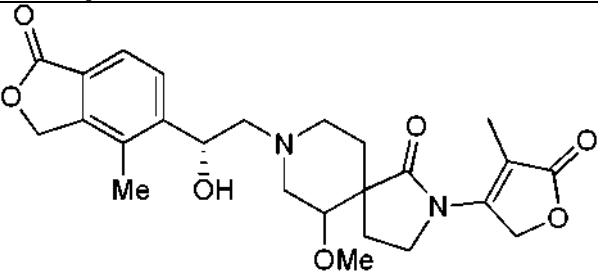
Los siguientes compuestos en la Tabla 4 se prepararon en un modo análogo a los EJEMPLOS 5 - 9 partiendo de los intermedios de piperidina y epóxido indicados como se ha descrito anteriormente. En los casos en los que se produjeron mezclas de isómeros, se empleó HPLC quiral SFC para separar los isómeros usando la columna de HPLC indicada.

TABLA 4

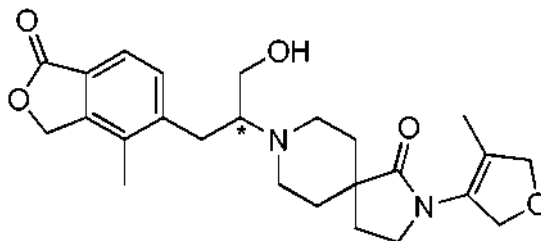
EJEMPLO	Intermedios	ESTRUCTURA EJEMPLO/NOMBRE	Caracterización
66	4B, 43		CL/EM, (M+1) ⁺ : 455 para cada isómero
67		<p>(<i>S</i>)-3-etil-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y (<i>R</i>)-3-etil-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; 66: diastereómero de elución más rápida, 67: diastereómero de elución más lenta a partir de la separación SFC quiral eluyendo con columna AS-H (2X15 cm)</p>	
68	4B, 44		CL/EM, (M+1) ⁺ : 467 para cada isómero
69		<p>(<i>S</i>)-3-ciclopropil-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y (<i>R</i>)-3-ciclopropil-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, 68: diastereómero de elución más rápida, 69: diastereómero de elución más lenta a partir de separación SFC quiral usando una columna Chiralpak AS</p>	

<p>70</p>	<p>4B, 45</p>	 <p>3-ciclopropil-8-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, diastereómero de elución más lenta a partir de separación SFC quiral usando una columna Chiralcel AS</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 481</p>
<p>71</p>	<p>4B, 46</p>	 <p>(<i>R</i>)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 471</p>
<p>72</p>	<p>4B, 47</p>	 <p>(<i>R</i>)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 439</p>
<p>73</p>	<p>4B, 48</p>	 <p>(<i>R</i>)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-4-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona</p>	<p>CL/EM, (M+1)⁺: 453</p>

74	49, 17		
75		(S)-8-(2-(4-etil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y (R)-8-(2-(4-etil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; 74: elución más rápida, 76: elución más lenta, Columna SFC: Chiralpak AD-3	CL/EM, (M+1) ⁺ : 455 para cada isómero
76	50, 17		
77		(S)-8-(2-(4-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y (R)-8-(2-(4-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; 76: elución más rápida, 77: elución más lenta, Columna SFC: Chiralpak AD-3	CL/EM, (M+1) ⁺ : 467 para cada isómero
78	51, 17		
79		(S)-8-(2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, and (R)-8-(2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; 78: elución más rápida, 79: elución más lenta, SFC Columna: Chiralpak AD-3	CL/EM, (M+1) ⁺ : 461 para cada isómero
80	52, 17		
81		8-(2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; 80: elución más rápida, 81: elución más lenta, cromatografía quiral SFC	CL/EM, (M+1) ⁺ : 445 para cada isómero

82	4B, 53	 <p>(1R,3'R,5S)-9-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3-oxa-9-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 483
83	4B, 54 (cis)	 <p>8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	CL/EM, (M+1) ⁺ : 471

Ejemplo 84a y 84b, (isómeros individuales separados)



5
(S)-8-(1-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona y
(R)-8-(1-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

10
Etapa A: 5-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (véase la etapa A durante 1-3), (2,00 g, 10,6 mmol) en acetona (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió OsO₄ (0,27 g, 1,06 mmol) y NMO (6,70 g, 11,7 mmol), la solución se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 X 40 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar el compuesto del título.

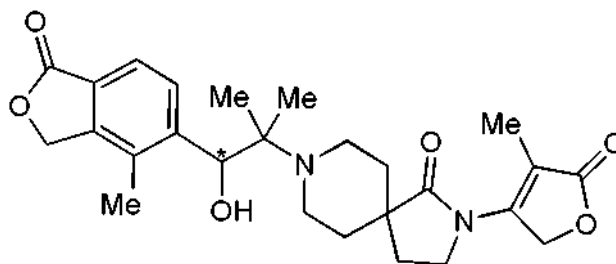
15
Etapa B: 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 5-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (2,00 g, 9,0 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió imidazol (1,20 g, 18,0 mmol) y TBSCl (1,50 g, 9,9 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con H₂O (3 X 20 ml) y NaHCO₃ saturado (3 X 20 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron cinco veces con CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 X 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

20
Etapa C: 5-(3-((*tert*-butildimetil)oxi)-2-oxopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (1,00 g, 3,0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (6,30 g, 15,0 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de SiO₂ con CH₂Cl₂ (100 ml) como el disolvente de elución. Después de concentrarse, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapa D: 8-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 5-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-oxopropil)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona (0,50 g, 1,5 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió 2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (1-17) (0,45 g, 1,8 mmol) y isopropóxido de titanio (IV) (2,10 g, 7,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 48 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (190 mg, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), y el precipitado inorgánico resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol (50 ml). Después, el filtrado se concentró y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo, se filtró para retirar los sólidos inorgánicos restantes y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar el compuesto del título. CL-EM (IEN, *m/z*): 569 [M+1]⁺.

Etapa E: 8-(1-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 8-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (0,10 g, 0,18 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título, que se separó por cromatografía quiral SFC en dos enantiómeros individuales Isómero A (elución más rápida) e Isómero B (elución más lenta. Columna: CHIRALPAK AD 250330 mm I.D., 20 mm; Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (NH₃·H₂O al 0,2 %) = 45/55; Caudal: 80 ml/min. Para ambos isómeros: CL-EM (IEN, *m/z*): 455 [M+1]⁺.

Ejemplo 85a y 85b, (isómeros individuales separados)



(S)-8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, y

(R)-8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Etapa A: 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-11) (5,0 g, 19,7 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (15,2 ml, 197 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de evaporar los volátiles, el residuo se basificó en una columna de intercambio iónico lavado con metanol seguido de amoniaco 1 N en metanol para dar 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 155,11

Etapa B: 2-metil-2-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)propanoato de etilo: Una mezcla de 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (3,03 g, 19,65 mmol), trietilamina (5,48 ml, 39,3 mmol) y 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (5,77 ml, 39,3 mmol) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno (200 ml) y bicarbonato de sodio saturado, la fase alcalina se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del título. CL/EM (M+1)⁺: 269,4

Etapa C: 2-metil-2-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)propanal: A una solución de 2-metil-2-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)propanoato de etilo (3,77 g, 14,1 mmol) en tolueno (100 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (45,0 ml, 45,0 mmol). Después de 2 h, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol (10 ml), después de calentarse a ta, se añadieron 30 ml de una solución saturada de sulfato de sodio y la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado y la torta de filtro se repartieron entre DCM y bicarbonato de sodio saturado, la fase alcalina se extrajo con DCM tres veces, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM (M+1+18)⁺: 243,3; (M+1+32)⁺: 257,4.

Etapa D: 4-metil-5-(trimetilestannil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de 4-metil-1-oxo-1,3-dihidroiso-benzofuran-5-ilo (5,0 g, 16,9 mmol), cloruro de litio (4,29 g, 101 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,951 g, 1,688 mmol) en dioxano (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente se desgasificó con nitrógeno durante 0,5 h antes de la adición de hexametildiestañio (5,25 ml, 25,3 mmol), el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de la filtración a través de CELITE®, el filtrado se concentró y el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para dar 4-metil-5-(trimetilestannil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona. CL/EM: (M+1)⁺: 308,99; 310,87; 312,78.

Etapa E: 5-bromo-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona: A una solución de 4-metil-5-(trimetilestannil)isobenzofuran-1(3H)-ona (4,37 g, 14,05 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió bromo (0,796 ml, 15,46 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La solución de tiosulfato saturado se añadió y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2x100 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar

5 5-bromo-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: (M+1)⁺:226,89; 228,89.
Etapa F: 5-bromo-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol: A una solución de 5-bromo-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (3,45 g, 15,19 mmol) en tolueno (100 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (21,27 ml, 21,27 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la reacción se interrumpió por metanol a -78 °C, después se calentó a ta, después se añadieron 20 ml de sulfato de sodio saturado y la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante

10 30 min. Después, la mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para dar el compuesto del título. CL/EM: (M-17)⁺: 210,92; 212,91.
Etapa G: ((5-bromo-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)oxi)(*terc*-butildimetilsilano): Una solución de TBS-Cl (3,63 g, 24,10 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió a una solución de 5-bromo-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (2,76 g, 12,1 mmol) e imidazol (1,72 g, 25,3 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) a 0 °C, la solución resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se repartió entre DCM y agua, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título. CL/EM: (M-131)⁺: 210,91; 212,91.

15 **Etapa H:** 8-(1-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución de ((5-bromo-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)oxi)(*terc*-butildimetilsilil) (3,9 g, 11,36 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C se le añadió N-butilitio (5,00 ml, 12,50 mmol). Después de 15 min, 2-metil-2-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)propanal (0,892 g, 3,98 mmol) se añadió en una porción. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3,5 h antes de inactivarse mediante la adición de metanol (6 ml) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con isopropanol al 30 /cloruro de metileno (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺: 489,15.

20 **Etapa I:** 8-(1-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una mezcla de 8-(1-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (1,35 g, 2,76 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (I-9) (0,884 g, 3,59 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,764 g, 5,52 mmol), Xantphos (0,320 g, 0,552 mmol) y agua (0,149 ml, 8,29 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno durante 20 min antes de la adición de acetato de paladio (II) (0,062 g, 0,276 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante una noche. Después de la filtración el filtrado se concentró y el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice usando metanol/cloruro de metileno como disolventes de elución para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1-114)⁺:471,22.

30 **Etapa J:** 8-(1-hidroxi-1-(1-hidroxi-4-metil-13-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-metilpropan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución del producto de la Etapa I (1,282 g, 2,192 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió TBAF (2,63 ml, 2,63 mmol) a 0 °C, y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se purificó en TLC eluyendo con MeOH al 10 %/DCM para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:471,20.

35 **Etapa K:** 8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-13-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona: A una solución del producto de la Etapa J (340 mg, 0,723 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se le añadió PCC (311 mg, 1,45 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato saturado, y la fase alcalina se extrajo con cloruro de metileno (3x50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó en TLC usando metanol al 10 %/cloruro de metileno como disolventes de desarrollo para dar el compuesto del título. CL/EM: (M+1)⁺:469,20.

40 **Etapa L:** 8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-13-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (isómeros individuales separados): El compuesto del título (una mezcla de isómeros) (100 mg, 0,213 mmol) se separó por SFC en columna OJ para dar dos isómeros. Isómero A (elución más rápida): CL/EM: (M+1)⁺:469,25; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7,766-7,289 (m, 2H), 5,287(s, 2H), 5,261(s, 2H), 5,139 (s, 1H), 4,072-4,044(t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,190-3,088(m, 2H), 2,545-2,506(m, 2H), 2,341(s, 3H), 2,191-2,162(m, 2H), 2,066-2,037(m, 2H), 1,695-1,670(m, 2H), 0,985(s, 3H), 0,956(s, 3H). Isómero B (elución más lenta), CL/EM: (M + 1)⁺:469,25. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7,825-7,768(m, 2H), 5,289(s, 2H), 5,262(s, 2H), 5,138(s, 1H), 4,073-4,044(t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,191-3,086(m,2H), 2,592-2,502(m, 2H), 2,341(s, 3H), 2,191-2,162(m, 2H), 2,066-2,037(m, 2H), 1,695-1,670(m, 2H), 0,985(s, 3H), 0,956(s, 3H).

El siguiente ensayo de flujo de talio y / o el ensayo de electrofisiología se realizaron en cada uno de los compuestos de producto final en los ejemplos a menos que se indique lo contrario en un ejemplo.

Ensayo de flujo de Talio

Condiciones del cultivo celular – células HEK293 que expresan de forma estable hROMK (hKir1,1) se cultivaron a 37 °C en una incubadora humificada con CO₂ al 10 % en medios de crecimiento completo: Medio de Eagle modificado con Dulbecco complementado con aminoácidos no esenciales, Penicilina/Estreptomicina/Glutamina, G418 y FBS. A una confluencia >80 %, se aspira los medios del matraz y se aclara con 10 ml de Calcio/Magnesio-libre de PBS. Añadir 5 ml de 1X tripsina (preparada en Ca/Mg libre de PBS) a un matraz T-225 y devolver el matraz a la incubadora a 37 °C/CO₂ durante 2-3 minutos. Para desalojar la célula, golpear suavemente el lateral del matraz con su mano. Triturar las células completamente y después transferir las células a 25 ml de medios completos. Centrifugar a 1500 rpm durante 6 min seguido de resuspension en crecimiento completo y determinar la concentración celular. Para una resiembra típica, el matraz de T-225 de células 4E6 conseguirá una confluencia >80 % en 4 días. En condiciones de crecimiento ideales y con las prácticas apropiadas de cultivo de tejidos, esta línea celular es estable durante 40-45 pasajes.

15 Componentes del kit FluxOR (Invitrogen F10017)

- Reactivo FluxOR™ (Componente A)
- Tampón de ensayo FluxOR™ (Componente B) – Concentrar 10X
- Concentrado de PowerLoad™ (Componente C) – Concentrar 100X
- 20 • Probenecid (Componente D) – La muestra liofilizada se mantiene a -20 °C. Agua soluble, 100X después de la solubilización en 1 ml de agua. Almacenar a 4 °C.
- Tampón libre de cloruro FluxOR™ (Componente E) – Concentrar 5X
- Concentrado de sulfato de potasio (K₂SO₄) (Componente F) – 125 mM en agua. Almacenar a 4 °C.
- Concentrado de sulfato de talio (Tl₂SO₄) (Componente G) – 50 mM en agua. Almacenar a 4 °C
- 25 • DEMO (sulfóxido de dimetilo, Componente H) - 1 ml (100 %)

Preparación del reactivo: Soluciones de trabajo **FluxOR**

- 30 • Reactivo FluxOR™ 1000X: Reconstituir un vial del componente A en 100 ml de DEMO; Mezclar bien; Almacenar alícuotas de 10 ml a -20 °C
- Tampón de ensayo FluxOR™ 1X: Diluir el componente B 10 veces con agua; Ajustar el pH a 7,4 con Hepes/NaOH; Filtrar y almacenar a 4 °C
- Probenecid/Tampón de ensayo: 100 ml de tampón de ensayo FluxOR™ 1X; 1 ml del componente reconstituido D; Almacenar a 4 °C
- 35 • Tampón de carga (por microplaca): 10 ml de reactivo de FluxOR™ 1000X; 100 ml del componente C; 10 ml Probenecid/tampón de ensayo
- Tampón del compuesto (por microplaca): 20 ml de Probenecid/Tampón de ensayo; ouabaina 0,3 mM (la ouabaina 10 mM en agua puede almacenarse en una botella ámbar/papel de aluminio a temperatura ambiente); Compuesto de prueba
- 40 • Tampón libre de cloruro FluxOR™ 1X: Preparar una solución de trabajo 1X en agua. Puede almacenarse a temperatura ambiente
- Tampón estimulante (preparado a una concentración final 5X en Tampón libre de cloruro FluxOR™ 1X): Sulfato de talio 7,5 mM y sulfato de potasio 0,75 mM (para dar una concentración final del ensayo de Talio 3 mM/Potasio 0,3 mM). Almacenar a 4 °C cuando no se use. Si se mantuviera estéril, esta solución es buena durante meses.

45 Protocolo de ensayo –El ensayo de flujo de talio funcional del canal de ROMK se realiza en 384 pocillos, usando el instrumento FLIPR-Tetra. Las células HEK-hKir1.1 se siembran en microplacas de Poli-D-Lisina y se mantienen en una incubadora a 37 °C-CO₂ al 10 % durante una noche. En el día del experimento, los medios de crecimiento se reemplazan por el tampón de carga del reactivo FluxOR™ y se incuban, se protegen de la luz, a temperatura ambiente (23-25 °C) durante 90 min. El tampón de carga se reemplaza por un tampón de ensayo ± compuesto de prueba seguido de 30 min de incubación a temperatura ambiente, den la que se añade el estimulante de Talio/Potasio a la microplaca.

Protocolo de la etapa

- 55 1. Sembrar células HEK-hKir1.1 (50 ml e 20000 células/pocillo) en microplacas de 384 pocillos revestidos con PDL.
- 2. Dejar que las células se adhieran durante una noche en una incubadora humificada a 37 °C/CO₂ al 10 %.
- 3. Retirar completamente los medios de crecimiento celular de la microplaca y reemplazar por 25 µml de tampón de carga.
- 60 4. Incubar la microplaca a temperatura ambiente, proteger de la luz, durante 90 min.
- 5. Retirar el tampón de carga y reemplazar por 25 µl de tampón de ensayo 1x ± compuesto de prueba.
- 6. Incubar la microplaca a temperatura ambiente, proteger a la luz, durante 30 min.
- 7. A FLIPR-Tetra 384: Añadir solución estimulante (Talio/Potasio) a la microplaca y controlar la fluorescencia.
- 65 Excitación = 400 nm, Emisión = 460 y 580 nm. Datos recogidos durante ~ 10 min.

Cálculo de datos – La intensidad de la fluorescencia de los pocillos que contienen 3 μM de un inhibidor de ROMK de control convencional de la presente invención se usa para definir el componente sensible a ROMK-del flujo de talio. La fluorescencia en presencia de compuestos de prueba se normaliza a valores de control para proporcionar el % de cambio de fluorescencia. Los valores Cl_{50} representa la concentración del compuesto que inhibe un 50 % de la señal de flujo de talio de ROMK.

Estándar de ensayo - Normalmente, se incluye un compuesto de control para apoyar que el ensayo esté dando resultados consistentes en comparación con las mediciones previas, aunque no se requiere el control para obtener los resultados para los compuestos de prueba. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferentemente con una potencia Cl_{50} de menos de 1 μM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de Cl_{50} en este ensayo de menos de 1 μM .

Ensayo de Electrofisiología

Se examinaron corrientes de bloque de Kir1.1 (ROMK1) mediante fijación del voltaje en células enteras (Hamill et. al. Pfluegers Archives 391:85-100 (1981)) usando la plataforma de electrofisiología automatizada Quattro de IonWorks (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células de ovario de hámster chino que expresan canales de Kir1.1 se mantuvieron en matraces T-75 en medios de cultivo celular en una incubadora humificada con CO_2 al 10 % a 37 °C. Antes del experimento, la expresión de Kir1.1 se indujo mediante una incubación durante una noche con butirato de sodio 1 mM. En el día del experimento, las células se disociaron 2,5 ml de Versene (Invitrogen 15040-066) durante aproximadamente 6 min a 37 °C y se suspendieron en 10 ml de solución de baño que contenía (en mM): NaCl 150, KCl 10, CaCl_2 2,7, MgCl_2 0,5, HEPES 5, pH 7,4. Después de la centrifugación, el microgránulo celular se volvió a suspender en aproximadamente 4,0 ml de solución de baño y se colocó en el instrumento de IonWorks. La solución intracelular consistía en (en mM): gluconato de K 80, KCl 40, KF 20, MgCl_2 3,2, EGTA 3, Hepes 5, pH 7,4. El acceso eléctrico al citoplasma se logró mediante la perforación en 0,13 mg/ml de anfotericina B durante 4 min. La anfotericina B (Sigma A-4888) se preparó en forma de una solución de 40 mg/ml en DEMO.

Se realizaron protocolos de voltaje y grabaciones de corriente usando el sistema de software/hardware de IonWorks HT. las corrientes se muestrearon a 1 kHz. No se usó corrección para los potenciales de unión líquida. El pulso de prueba, que consiste en una etapa de 100 ms a 0 mV a partir de un potencial de mantenimiento de -70 mV, seguido de una rampa de voltaje a 100 ms de -70 mV a +70 mV, se aplicó antes y después del periodo de incubación del compuesto de 6 min. Los compuestos de prueba se prepararon por dilución de soluciones de reserva DEMO en la solución de baño a una concentración final de 3x y se colocó en el instrumento en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se midieron amplitudes de la corriente usando el software de IonWorks. Para evaluar la potencia del compuesto, el bloque fraccional durante la etapa de voltaje a 0 mV se calculó en Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA), y las curvas de dosis-respuesta se equiparon con Igor Pro 4.0 (WaveMetrics Lake Oswego, OR). Normalmente, se incluye un compuesto de control para apoyar que el ensayo está dando resultados consistentes en comparación a las mediciones previas, aunque no se requiere el control para obtener los resultados para los compuestos de prueba. El control puede ser cualquier compuesto de las Fórmulas I-V de la presente invención, preferentemente con una potencia de Cl_{50} de menos de 1 μM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de las Fórmulas I-V) que tenga una potencia de Cl_{50} en este ensayo de menos de 1 μM .

Los datos recogidos para los compuestos en los Ejemplos de la presente invención usando el Ensayo de Flujo de Talio y el Ensayo de Electrofisiología se muestran en la Tabla 5 a continuación. Todos los compuestos de los productos finales de prueba en los Ejemplos (mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales) tenían potencias de Cl_{50} de menos de 1 μM en uno o ambos del Ensayo de Flujo de Talio y del Ensayo de Electrofisiología.

TABLA 5

n.º de EJEMPLO	Cl_{50} de Flujo de Talio (μM)	Cl_{50} de Electrofisiología (μM)
1	0,01	
2	0,05	
3	0,29	0,07
5	0,03	0,004
6	0,03	
6A	0,02	
6B	0,01	
7	0,02	0,01
8	0,03	
9	0,01	0,01
10	0,20	0,03
11	0,12	0,02

ES 2 606 016 T3

12	0,14	0,03
13	0,49	0,06
14	0,38	0,10
15	0,17	0,05
16	0,11	
17	0,08	0,02
18	0,02	0,004
19	0,04	
20	0,01	
21	0,37	0,39
22	0,03	0,004
23	0,02	0,01
24	0,24	0,62
25	0,01	0,01
26	0,23	
27	0,21	
28	0,19	
29	0,07	
30	0,02	0,02
31	0,04	
32	0,63	
33	0,23	
34	0,09	
35	0,07	
36	0,03	
37	0,03	
38	0,02	
39	0,02	
40	0,02	
41	0,24	
42	0,10	
43	0,03	
44	0,04	
45	0,16	
46	0,14	
47	0,04	
48	0,02	
49	0,04	
50	0,03	
51	0,31	0,02
52	0,35	0,06
53A	0,01	
53B	0,05	
53C	0,01	0,01
53D	0,07	
54	0,15	
55	0,25	
56	0,37	
57	0,32	
58	0,22	
59	0,21	
60	0,10	
61	0,03	
62	0,12	
63	0,41	
64	0,38	
65	0,04	
66	0,01	0,02
67	0,02	0,02
68	0,35	
69	0,02	0,03

70	0,34	
71	0,07	
72	0,03	
73	0,08	
74	0,20	
75	0,03	0,01
76	0,01	0,01
77	0,24	
78	0,27	
79	0,01	0,003
80	0,05	0,01
81	0,19	
82	0,18	
83	0,04	0,05
84A	0,06	
84B	0,07	
85A	0,12	
85B	0,01	

Ensayo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR)

5 La rata espontáneamente hipertensa (SHR) presenta hipertensión dependiente de la edad que no necesita la administración de agentes exógenos para elevar la presión arterial ni requiere el uso de una dieta alta en sal para elevar la presión arterial. Por lo tanto, se asemeja a la hipertensión esencial humana y proporciona una oportunidad para evaluar la dependencia a la dosis de agentes novedosos por su capacidad para disminuir la presión arterial.

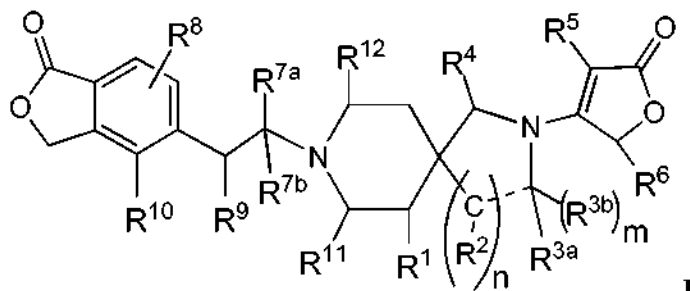
10 Los protocolos experimentales para evaluar la eficacia de la disminución de la presión arterial de los compuestos de la presente invención en ratas espontáneamente hipertensas (SHR):

15 Se implantaron dispositivos de telemetría DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR, macho, 6 meses, Charles River) bajo anestesia con isoflurano o ketamina/metomidina. El catéter de la unidad de telemetría se insertó en la aorta descendente a través de la arteria femoral y el dispositivo de telemetría se implanto subcutáneamente en el área del flanco izquierdo. Se dejó que los animales se recuperaran de la cirugía durante 14 días antes del comienzo de cualquier estudio. Se registraron la presión arterial, frecuencia cardíaca y las señales de actividad en ratas con movimiento libre, consciente de manera continua durante 30 segundos cada 10 minutos. Se incluyó HCTZ (25 mg/kg/día, PO) como un diurético de referencia a una dosis que da aproximadamente la eficacia máxima en SHR. Se evaluó la
20 eficacia de la disminución de la presión arterial de los compuestos de la presente invención en comparación con el siguiente control del vehículo una única sonda oral cada día para una duración típica de tres a catorce días. Los datos se recogieron como medias de una hora, y los cambios en la presión arterial se calcularon restando los datos de referencia del control del vehículo sobre una base horaria. Los ejemplos n.º 5, 7, 9 y 43 se evaluaron en dosis PO, QD en una o más dosis dentro del intervalo de 0,3 a 10 mg/kg y dio como resultado reducciones
25 típicas en la presión arterial sistólica media diaria (24 h) en el intervalo de 6 mmHg a 24 mmHg en las dosis usadas por el último día de los estudios.

30 El Ensayo en Ratas Espontáneamente Hipertensas es bien conocido y se usa a menudo en la técnica como un modelo experimental que simula la hipertensión humana (véase, por ejemplo, Lerman, L.O., *et al.*, JLab Clin Med, 2005;146:160-173).

REIVINDICACIONES

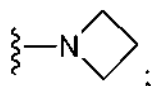
1. Un compuesto que tiene Fórmula estructural I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5
- 10 R^1 es -H, halo, -OH o -Oalquilo C_{1-3} ;
 m es un número entero seleccionado entre cero (R^{3b} está ausente) y 1 (R^{3b} está presente);
 n es un número entero seleccionado entre 1 o 2;
 R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre -H, =O (oxo), -OH, -alquilo C_{1-3} o -Oalquilo C_{1-3} , con la condición de que cuando n es 2, entonces al menos un R^2 es -H;
 R^{3a} es -H, =O, -cicloalquilo C_{3-4} o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -OCH₃ o de 1 a 3 de -F, con la
 15 condición de que solo uno de R^2 o R^{3a} puede ser =O,
 R^{3b} es -H o -alquilo C_{1-3} , o R^{3b} está ausente cuando R^{3a} es =O o cuando el enlace discontinuo es un doble enlace o un enlace aromático;
 o R^{3a} y R^{3b} se unen, junto con el carbono al que ambos están unidos, para formar ciclopropilo o ciclobutilo;
 o cuando n es 1, R^2 y R^{3a} pueden unirse, junto con los carbonos a los que cada uno está unido, para formar (1)
 20 un anillo de fenilo que está condensado con el anillo de pirrolidina, y m es cero, o (2) un anillo de ciclopropilo condensado con el anillo de pirrolidina, y m es 1;
 R^4 es -H o =O;
 R^5 es (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} , (d) -cicloalquilo C_{3-6} o (e) heterociclo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} o halo;
 25 R^6 es -H o -alquilo C_{1-3} ;
 R^{7a} es -H o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o de 1 a 3 de -F;
 R^{7b} es -H o -alquilo C_{1-3} ;
 o R^{7a} y R^{7b} se unen, junto con el carbono al que ambos están unidos, para formar -cicloalquilo C_{3-4} ;
 R^8 es -H, halo o -alquilo C_{1-3} ;
 R^9 es -H, -F, -OH, -Oalquilo C_{1-3} , -CH₂OH, -NH-R¹³ o



- 35 R^{10} es -H, halo, -CN, -cicloalquilo C_{3-4} o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;
 o R^9 es -O- y se une con R^{10} para representar -CH₂-CH₂-O- ;
 R^{11} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;
 R^{12} es -H, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 de -F;
 o R^{11} y R^{12} se unen para representar -CH₂-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂- o -CH₂OCH₂-;
 R^{13} es -H, -(CH₂)₀₋₂-cicloalquilo C_{3-6} , -(CH₂)₁₋₂-O-cicloalquilo C_{3-6} , -(CH₂)₁₋₂-Oalquilo C_{1-3} , -(CH₂)₁₋₂-CN, -
 40 C(O)Oalquilo C_{1-3} , -SO₂CH₃ o -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a tres de -F; y
 el enlace discontinuo (" - - ") representa un enlace sencillo, doble o aromático, con la condición de que

- (A) cuando n es 2, entonces el enlace discontinuo es un enlace sencillo y m es 1; y
 (B) cuando n es 1 y

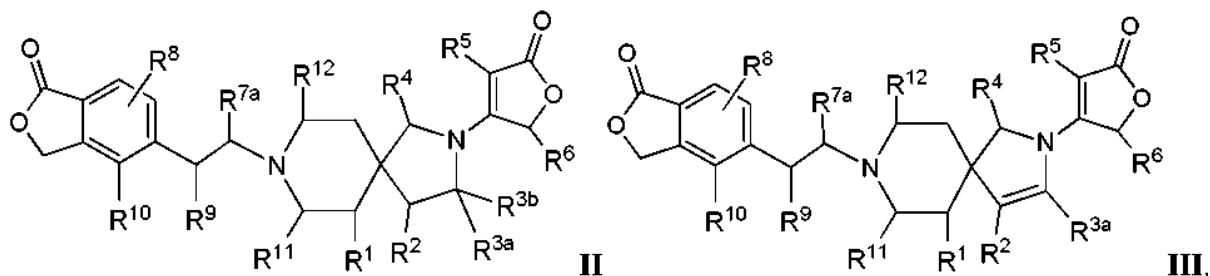
- 45 (i) m es 1 (que incluye, aunque sin estar limitado a ellos, compuestos en los que R^2 y R^{3a} se unen para representar ciclopropilo condensado con el anillo de pirrolidina), o
 (ii) R^{3a} es =O y m es cero,

50 entonces el enlace discontinuo es un enlace sencillo; y
 (C) cuando n es 1, m es cero, R^2 no es =O y R^{3a} no es =O, entonces el enlace discontinuo es

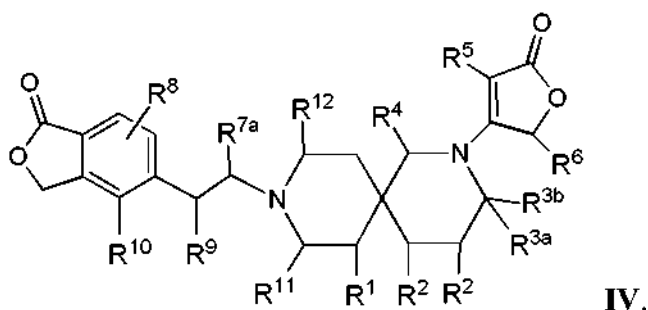
- (i) un doble enlace, o

(ii) un enlace aromático cuando R² y R^{3a} se unen para formar el anillo de fenilo condensado con el anillo de pirrolidina.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene las Fórmulas estructurales II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula estructural IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



4. El compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R^{3a} es -H o -CH₃; R⁴ es =O; R⁵ es -H o -CH₃; R^{7a} es -H o CH₃; R⁹ es -H, -OH, -OCH₃ o -NH₂; y R¹⁰ es -H o -CH₃.

5. El compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es -OH; y R¹⁰ es -CH₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

- 8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- (S)-8-((R)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- (S)-3-metil-8-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- (R)-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- (S)-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 9-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano;
- 5-[(1R)-1-hidroxi-2-[2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona;
- 8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;

- 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona;
- 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona;
- 5 2-(4-etil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- (1*R*,3*r*,5*S*)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- 10 (1*R*,3*r*,5*S*)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- (1*R*,3*s*,5*S*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil]-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- 8-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 15 2-(4-fluoro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 9-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano;
- 20 9-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2-aza-9-azoniaespiro[5,5]undecano;
- 2-(4-cloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 6-hidroxi-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 25 6-fluoro-8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-3-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-ciclopropil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 30 4-hidroxi-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil]-4-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 35 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,4-dioxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 8-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 40 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- (1*R*,3*r*,5*S*)-8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- (1*R*,3*r*,5*S*)-8-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-5'-metil-1'-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- 45 8-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]dec-3-ene;
- (*R*)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona;
- 50 (1*R*,3'*s*,5*S*)-9-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-7-etil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- (1*R*,3'*s*,5*S*)-9-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-7-metil-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2'*H*-espiro[7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3,3'-pirrolidin]-2'-ona;
- 8-[(2*R*)-2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 55 8-[(2*S*)-2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
- 8-[(2*R*)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 8-[(2*R*)-2-etoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 60 8-[(2*R*)-2-metoxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
- 1-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-8-[(3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-6-il)metil]-2-aza-8-azoniaespiro[4,5]decano;
- 65 8-(1-hidroxi-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;

- 8-(2-(ciclopropilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-((2,2-difluoroetil)amino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 5 8-(2-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-(azetidín-1-il)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-((2-metoxietil)amino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 10 3-((1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-(2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)etil)amino)propanonitrilo;
 8-[2-(metilamino)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 15 (S)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
 (R)-8-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 20 {{(1R)-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-[2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]etil}carbamato de metilo;
 (R)-N-(1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-(2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)etil)metanosulfonamida;
 1'-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2-oxo-1-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1,2-dihidroespiro[indolo-3,4'-piperidinio];
 25 3-etil-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 3-ciclopropil-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 3-ciclopropil-8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 30 (R)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-(4-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 (R)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona;
 35 (R)-8-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-4-metil-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-ona;
 8-(2-(4-etil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxietil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-(4-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxietil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 40 8-(2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxietil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-hidroxietil)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 45 (1R,3'R,5S)-9-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-1'-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-3-oxa-9-azaespiro[biciclo[3.3.1]nonano-7,3'-pirrolidin]-2'-ona;
 8-((R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-6-metoxi-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 (S)-8-(1-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 50 (R)-8-(1-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;
 (S)-8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona; y
 55 (R)-8-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propan-2-il)-2-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 que comprende adicionalmente un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina y que comprende opcionalmente un bloqueador beta-adrenérgico.
 65

- 5 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 que comprende adicionalmente un agente selectivo adicional seleccionado entre losartán, valsartán, candesartán, olmesartán, telmesartán, eprosartán, irbesartán, amlodipino, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, ceronaprilo, cilazaprilo, delaprilo, enalaprilo, enalaprilat, fosinoprilo, imidaprilo, lisinoprilo, moveltiprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo, espiraprilo, temocaprilo, trandolaprilo, amilorida, espironolactona, epleranona y triamtereno, o un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 10 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de ROMK en un paciente.
- 15 12. El compuesto para uso de la reivindicación 11 en donde el paciente tiene uno o más de hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico o cirrosis hepática.
- 20 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso para causar diuresis, natriuresis o ambas.
- 25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados entre hipertensión, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad cardiovascular, diabetes, disfunción endotelial, disfunción diastólica, angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, cirrosis hepática, ascitis, preeclampsia, edema cerebral, nefropatía, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, hipercalcemia, enfermedad de Dent, enfermedad de Meniere o estados edematosos.
- 30 15. El compuesto para uso de reivindicación 14 en la que uno o más trastornos se seleccionan entre hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico o cirrosis hepática.
16. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales.