

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 856**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/KR2013/001660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO2013129879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13754960 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2820021**

54 Título: **Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina, método para su preparación y composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

28.02.2012 KR 20120020479

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

26.05.2017

73 Titular/es:

**SK CHEMICALS CO., LTD. (100.0%)
310, Pangyo-ro Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SEON-MI;
KIM, JAE-SUN;
LEE, MINHEE;
LEE, SO-YOUNG;
LEE, BONG-YONG;
SHIN, YOUNG AH;
PARK, EUISUN;
LEE, JUNG A;
HAN, MIN-YOUNG;
AHN, JAESEUNG;
YOO, TAEKYUNG y
KIM, HUN-TAEK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 613 856 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina, método para su preparación y composición farmacéutica que comprende los mismos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a un método para su preparación y a una composición farmacéutica que comprende al mismo.

10

Antecedentes de la invención

La hormona liberadora de gonadotropina (conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante) es un decapeptido que es secretado del hipotálamo y afecta a los receptores localizados en la parte anterior de la glándula hipófisis para estimular la biosíntesis y secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH). La hormona luteinizante modula la síntesis de esteroides en las glándulas genitales tanto masculinas como femeninas. Participa en el desarrollo de la espermatogénesis en hombres y de folículos en las mujeres. Por lo tanto, se le ha dado mucha importancia a los agonistas o antagonistas de receptores de la GnRH como agente terapéutico para enfermedades relacionadas con hormonas, especialmente, cáncer de próstata, cáncer de mama, endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz y similares, así como esterilidad.

15

20

Existen dos modos diferentes de acción de los agentes terapéuticos que se están usando con frecuencia. En un modo de acción, el agente terapéutico actúa como un antagonista de GnRH que requiere administración continua, lo que agota las gonadotropinas y regula negativamente los receptores, causando de este modo la supresión de hormonas esteroideas aproximadamente después de 2 a 3 semanas tras el inicio de la administración continua. Sin embargo, es inevitable someterse a un superagonismo al comienzo, por lo que existe el inconveniente de que con este modo los pacientes padecen efectos secundarios iniciales.

25

En el otro modo de acción, directamente actúa como un antagonista de GnRH, de manera que puede suprimir las gonadotropinas desde el inicio. Este mecanismo puede reducir el nivel de gonadotropina directamente sin causar efectos secundarios iniciales. Sin embargo, se ha descubierto en estudios clínicos que los antagonistas de GnRH muestran una biodisponibilidad relativamente baja y efectos secundarios adversos causados por la liberación de histamina. Aunque se ha informado de un antagonista peptídico que tiene bajas propiedades de liberación de histamina, todavía deben administrarse mediante vías de administración parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea e intramuscular), debido a la limitada biodisponibilidad.

30

35

Por consiguiente, se ha sugerido un antagonista no peptídico para superar las limitaciones asociadas con los antagonistas peptídicos de GnRH (Sarma, PKS, Expert Opin. Ther. Patents 16(6): 733-751, 2006). Se conocen ciertas pirimidinodionas bicíclicas de Pontilo, C; Chen, C, Bioorg. Medicina. Chem. Lett. 15: 1407-1411, 2015.

40

Sin embargo, a pesar de los intensivos estudios de investigación en este campo, aún existe la necesidad de un antagonista de receptor de GnRH de bajo peso molecular que tenga buena biodisponibilidad.

Sumario de la invención

45

En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto útil como antagonista del receptor de GnRH.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el mismo.

50

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con hormonas sexuales.

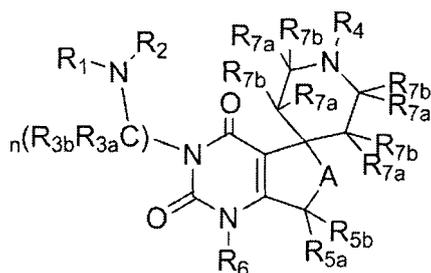
Otro objeto más de la presente descripción es proporcionar un uso del compuesto para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con hormonas sexuales.

55

Medios para resolver el problema

De acuerdo un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente del mismo:

60



(I)

en la que

A es CR_{8a}R_{8b}, O, S o NR₉;

5 R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclo (C₁-C₂₀) sustituido, heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido o -(CR_{1a}R_{1b})_s-R₁₂;

10 R_{3a} y R_{3b}, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), alquilamino (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclo (C₁-C₂₀) sustituido, heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterociclo (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, -COOR₁₃ o -CONR₁₃R₁₄;

15 R_{3a} y R_{3b}, junto con el átomo de carbono unido a los mismos, forman un anillo homocíclico, un anillo homocíclico sustituido, un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido; o R_{3a} y un carbono enlazado al mismo, junto con R₁ y un átomo de nitrógeno enlazado al mismo, forman un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido;

20 R₄ es -(CR_{9a}R_{9b})_r-Z-Y;

n es un número entero de 2, 3 o 4;

s es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

r es un número entero de 0, 1 o 2;

25 Z representa un enlace directo u -O-, -S-, -NR₁₁-, -SO-, -SO₂-, -OSO₂-, -SO₂O-, -SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂-, -CO-, -COO-, -OCO-, -CONR₁₁-, -NR₁₁CO-, -NR₁₁CONR_{11a}-, -OCONR₁₁- o -NR₁₁COO-;

30 Y es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

35 R₆ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

40 R₉ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀) o acilo (C₁-C₁₀);

R₁₂ es -CO₂R₁₃, -COOH un isómero de ácido;

45 R_{1a} y R_{1b}, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, acilo (C₁-C₁₀), hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), alquilamino (C₁-C₁₀), -COOR₁₃- o CONR₁₃R₁₄; o R_{1a} y R_{1b}, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo homocíclico, un anillo homocíclico sustituido, un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido;

50 R_{5a}, R_{5b}, R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b}, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, acilo (C₁-C₁₀), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, -COOR₁₃ o -CONR₁₄R₁₅; y

55 R_{9a}, R_{9b}, R₁₁, R_{11b}, R₁₃, R₁₄ y R₁₅, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂) o aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀);

en la que, el anillo heterocíclico, el heterociclo, el heterocicliilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S; y

pretendiendo que "sustituido" signifique reemplazo con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), di-alquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR₃, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a, en

los que R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), halo-alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la hormona sexual que comprende el compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con hormonas sexuales en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

15 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un uso del compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con una hormona sexual.

20 El compuesto de la presente invención puede inhibir el receptor de GnRH de forma efectiva, y por tanto puede ser útil para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con hormonas sexuales tales como endometriosis, amenorrea, menstruaciones irregulares, mioma uterino, fibroma uterino, enfermedad de ovario poliquístico, lupus eritematoso, hipertricosis, pubertad precoz, baja estatura, acné, alopecia, neoplasias gonadales dependientes de esteroides (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de la hipófisis, etc.), adenoma de la hipófisis productor de gonadotropina, apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, anticoncepción e infertilidad, así como la enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada de la invención

30 A continuación en el presente documento, se proporciona una descripción detallada de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, la expresión "no aromático" se refiere a un grupo químico que no contiene ningún carácter aromático, cuyos electrones 4n+2 están conjugados o que es saturado.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático no cíclico, de cadena lineal o ramificada, insaturado o saturado, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" tiene el mismo significado que "alquilo" excepto por que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo superior" tiene el mismo significado que "alquilo" excepto por que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los alquilos lineales saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares; y los ejemplos representativos de los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, isopentilo y similares. El alquilo insaturado comprende al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (también se denominan "alqueno" o "alquino", respectivamente). Los ejemplos representativos de los alquenos lineales o ramificados incluyen etileno, propileno, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares; y los ejemplos representativos del alquino lineal o ramificado incluyen acetileno, propino, 1-butilino, 2-butilino, 1-pentilino, 2-pentilino, 3-metil-1-butilino y similares.

50 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico no aromático, saturado o insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos del cicloalquilo saturado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexileno y similares; los ejemplos representativos del alquilo cíclico insaturado incluyen ciclohexileno y similares. El cicloalquilo también se llama como alternativa "homociclo" o "anillo homocíclico" en la memoria descriptiva de la presente invención.

55 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático, tal como fenilo o naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido cuyo al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo arilo, tal como bencilo, -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, -CH(fenilo)₂ y similares.

60 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un átomo de carbono, y que comprende un sistema de anillo mono o bicíclico. Los ejemplos representativos del heteroarilo incluyen furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido cuyo al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo heteroarilo, tal como -CH₂piridinilo, -CH₂pirimidinilo y similares.

5 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" (también denominado "anillo heterocíclico") se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o bicíclico-heterocíclico de 7 a 10 miembros que es saturado, insaturado o aromático, y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado). Uno cualquiera de los heterociclos anteriores incluye anillos bicíclicos condensados con un anillo de benceno. El heterociclo puede enlazado mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, además de los heteroarilos enumerados anteriormente, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamailo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

15 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido cuyo al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con heterociclos, tales como -CH₂morfolinilo y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "homociclo" (también denominado "anillo homocíclico") se refiere a un anillo carbocíclico saturado o insaturado (exclusivo de grupo aromático) que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno y similares.

25 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a cualquiera de los grupos (es decir, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, homociclo, heterociclo y/o heterociclicilalquilo), en el que al menos un átomo de hidrógeno de cualquier grupo está reemplazado por un sustituyente. En el caso de un sustituyente ceto (-C(=O)-), dos átomos de hidrógeno están reemplazados por el sustituyente.

30 Cuando al menos un grupo está sustituido con el sustituyente, dentro del alcance de la presente invención, los "sustituyentes" pueden incluir halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), di-alquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), halo-alquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclo (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a.

35 También, los sustituyentes pueden estar reemplazados adicionalmente con al menos uno de los sustituyentes, así estos incluyen alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido y heterociclicilalquilo sustituido.

40 En lo anterior, R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclicil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c (en el que z es un número entero 1, 2, 3 o 4; y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀)).

45 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido cuyo al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno, tal como trifluorometilo y similares.

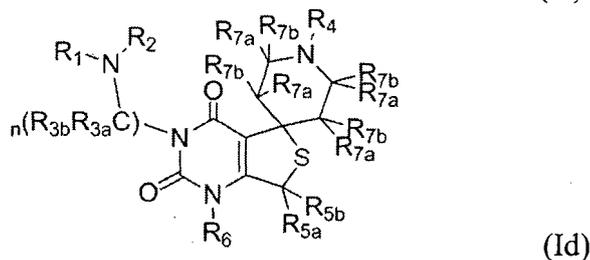
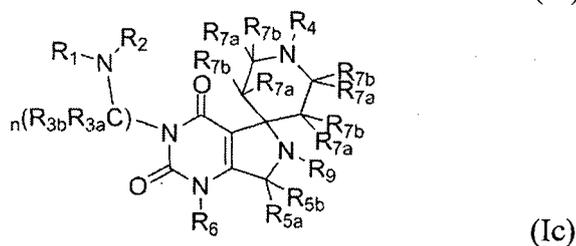
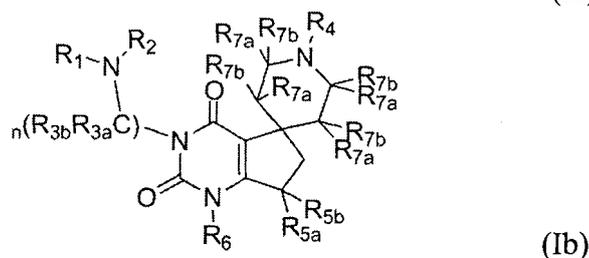
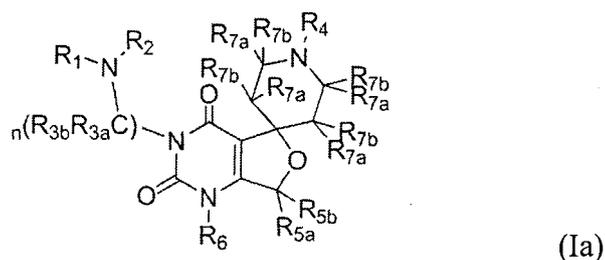
50 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo enlazado mediante un puente de oxígeno (es decir, -O-alquilo), tal como metoxi, etoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo enlazado mediante un puente de azufre (es decir, -S-alquilo), tal como metiltio, etiltio y similares.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo enlazado mediante un puente de sulfonilo (es decir, -SO₂-alquilo), tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilamino" y "dialquilamino" se refiere a uno y dos grupos alquilo, respectivamente, enlazados mediante un puente de nitrógeno (es decir, -N-alquilo), tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y similares.

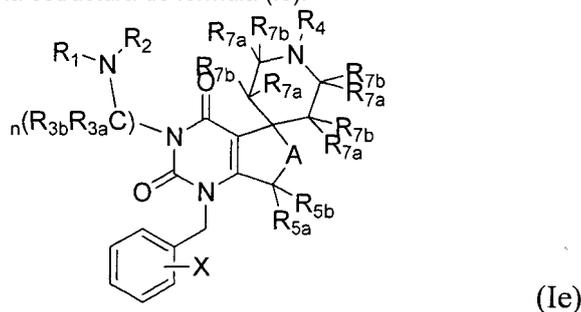
De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) en la que A es O, CH₂, NR₉ o S puede representarse mediante la estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las formulas (Ia) a (Id):



5 en las que,

R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R_{7a}, R_{7b}, R₉ y n tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) en la que R₆ es bencilo sustituido puede representarse mediante la estructura de fórmula (Ie):

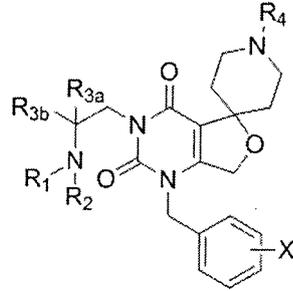


en la que,

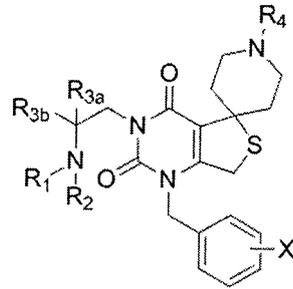
15 A es O, CH₂, NR₉ o S;
 R₉ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₀);
 R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R_{7a}, R_{7b} y n tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I); y
 X es al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo,
 ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), dialquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi
 20 (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀),
 heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b,
 -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a,
 -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_dR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a;

en los que R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{12}), aril (C_6-C_{12})-alquilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{20}), heteroaril (C_1-C_{20})-alquilo (C_1-C_{10}), heterociclo (C_1-C_{20}), heterocicliil (C_1-C_{20})-alquilo (C_1-C_{10}) o $-(CH_2)_zC(=O)R_c$, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o alcoxi (C_1-C_{10}).

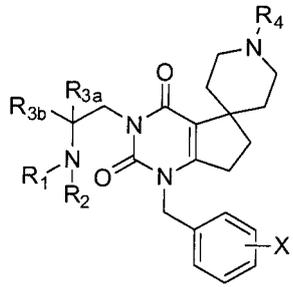
5 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en formulas (II) a (VI):



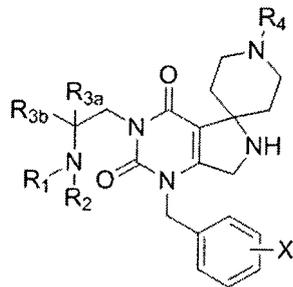
(II)



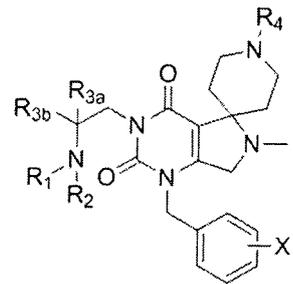
(III)



(IV)



(V)



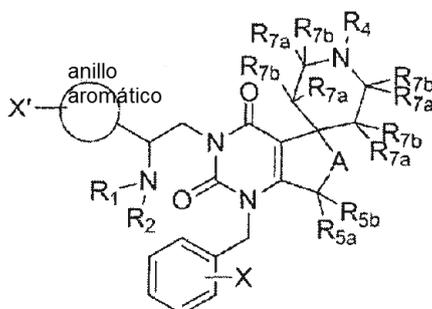
(VI)

10

en las que

R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b} y R₄ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I); y X tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula (Ie).

De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) en la que n es 2, R_{3a} es H, R_{3b} es un anillo aromático o un anillo aromático sustituido y R₆ es bencilo sustituido puede representarse mediante la estructura de la siguiente fórmula (VII):



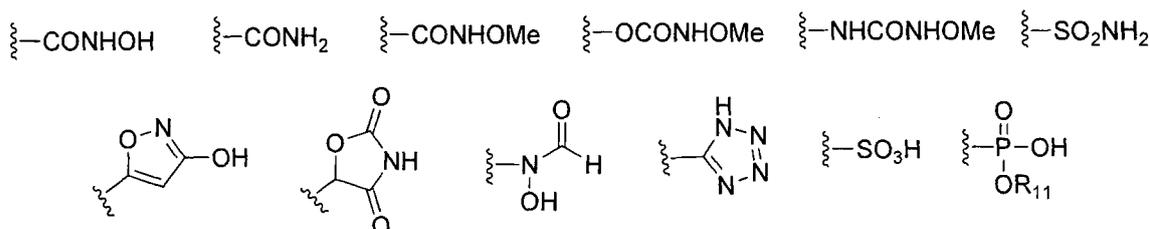
(VII)

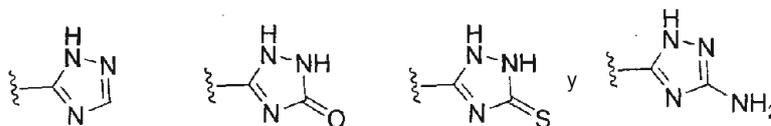
en la que,

10 A es O, S, CH₂ o NR₉;
 R₉ es H o alquilo (C₁-C₁₀);
 R₁, R₂, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R_{7a} y R_{7b} tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I); y
 cada uno de X y X' es independientemente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
 15 halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), di-alquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a;

20 en los que R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

25 En una realización preferida del compuesto de fórmula (I),
 A es CH₂, O, S o NR₉ donde R₉ es hidrógeno o metilo;
 n es un número entero de 2;
 R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₂-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo sustituido o -(CH₂)_s-R₁₂;
 30 s es un número entero de 1, 2, 3 o 4;
 R_{3a} y R_{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀) o heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido;
 R₄ es hidrógeno, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₁₀) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, -C(=O)R₁₁, -SO₂R₁₁ o -C(=O)OR₁₁;
 35 R₆ es aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;
 R_{5a}, R_{5b}, R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b} son cada uno independientemente hidrógeno;
 40 R₁₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂) o aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀); y
 R₁₂ es -COOH o un isómero de ácido seleccionado entre el grupo que consiste en:





en los que, se pretende que "sustituido" signifique reemplazo con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), dialquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a y -S(=O)₂R_a,

en los que cada uno de R_a y R_b es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclicil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletíl)amino)butanoico;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-metil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metoxietil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-neopentil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-3-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-((2-cloropiridin-3-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-metilpiridin-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzotrilo;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;

3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;

(R)-3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-N-metilbenzamida;

(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-

- d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metilsulfonil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 5 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 10 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 15 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
 20 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(2,3-difluorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 25 (R)-2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo;
 (R)-3-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 30 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(2-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 35 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-5-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)furan-2-carboxamida;
 40 (R)-5-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-N-metilfuran-2-carboxamida;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 45 (R)-3-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-fenetil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 50 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(furan-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-metilfuran-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 55 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(6-hidroxipiridina-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 60 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(4-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-4-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 65 4-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pi-

- rimidin-5,4'-piperidin-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 5 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 10 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-5-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 15 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(oxazol-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 20 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(isooxazol-3-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-1'-acetil-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-isobutilil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 25 3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (R)-etilo;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(metilsulfonil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 30 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 35 (R)-3-((3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzamida;
 (R)-4-((3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzamida;
 (R)-N-(2-(3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)etil)-N-metilmetanosulfonamida;
- 40 (R)-3-(2-amino-2-feniletilel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-morfolinoetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
- 45 ácido (R)-4-((2-(1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-metilfuran-2-il)metil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
- 50 ácido (R)-4-((2-(1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1'-(3-ciano-2-fluorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
- 55 ácido (R)-4-((2-(1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-r-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
- 60 ácido (R)-4-((2-(1'-(3-cianobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
- 65 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltioil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-

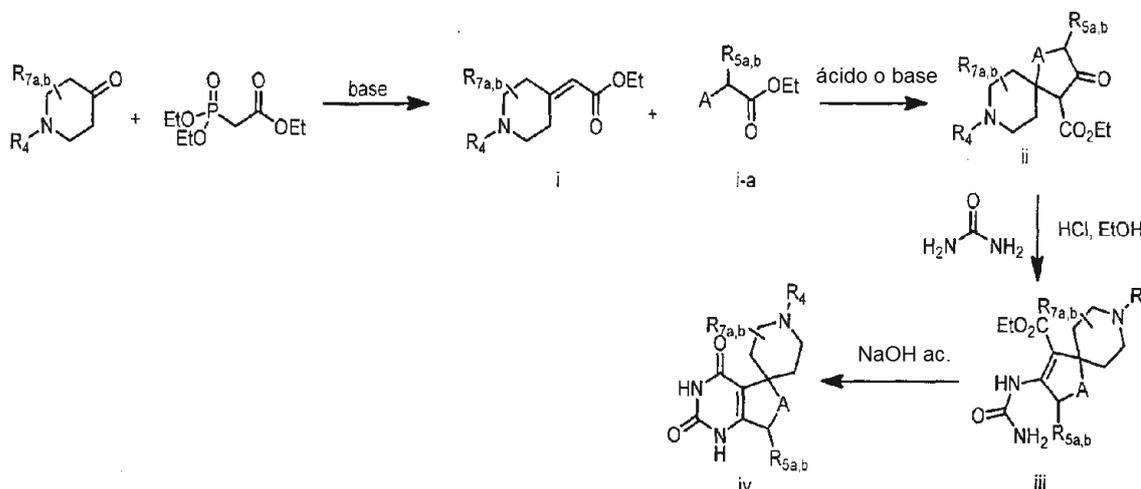
- espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanamida;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 5 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 10 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 15 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-((5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 20 (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-3-(metiltio)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 25 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 30 ácido (R)-4-((2-(1'-((5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 35 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (S)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 ácido (S)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 40 (R)-3-(2-((3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 metoxicarbamato de (R)-2-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)etilo;
 (R)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)propil)-N-hidroxi-formamida;
 45 ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)amino)butanoico;
 ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 50 ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxi-fenil)etil)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((2-(1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 55 ácido 4-((2-(1'-((5-etilfuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 ácido 4-((2-(1'-(benzofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 60 (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)-N-hidroxi-butanamida;
 ácido (R)-2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético;
 ácido 4-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)butanoico;
 65 ácido 2-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-

espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético;
 ácido (R)-4-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)butanoico;
 ácido 3-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 5 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)propiónico;
 ácido 2-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)acético;
 ácido 3-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)propiónico;
 10 3-(2-amino-2-(3-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-
 1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(3-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-
 1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(3-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-
 15 1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(4-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(4-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(2-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 20 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(2-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-
 1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-
 5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo;
 1-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 25 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)-3-metilurea; y
 N-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)acetamida.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos de síntesis orgánica bien
 30 conocidos que comprende el método ilustrado en la siguiente sección de Ejemplos.

Un compuesto (iv) como un intermedio para preparar el compuesto de fórmula (I) en la que A es O, S o N sustituido,
 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 1.

[Esquema de Reacción 1]

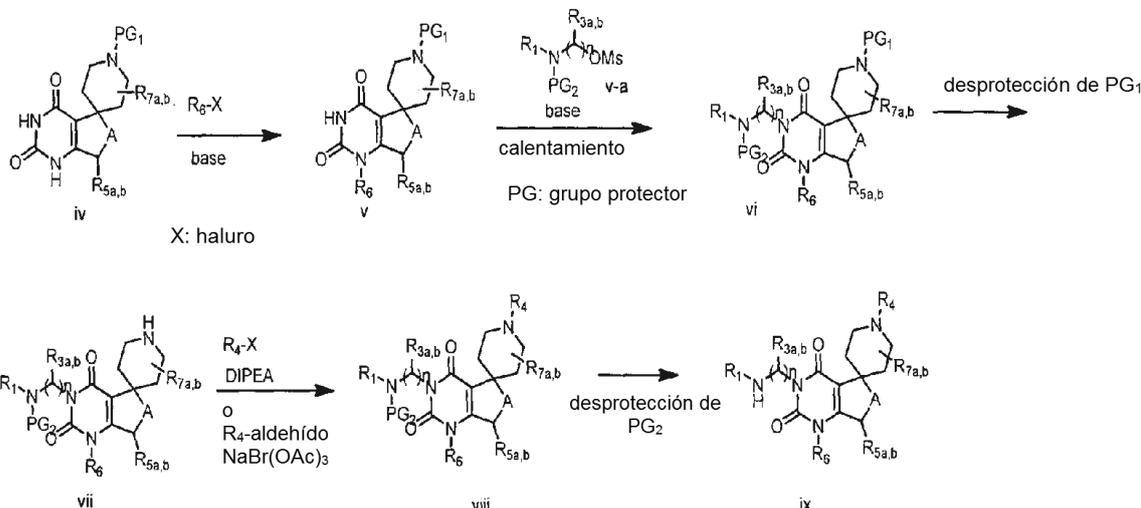


35 en el que,
 R₄, R_{5a}, R_{5b}, R_{7a} y R_{7b} tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

Como se muestra en el Esquema de Reacción 1, una base (por ejemplo, NaH) puede tratarse con fosfonoacetato de
 40 trietilo en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano) y agitarse, seguido de adición de 4-piperidona
 R₄-sustituido a la misma para preparar un compuesto (i). Después, el compuesto (i) se hace reaccionar con un
 compuesto (i-a) para preparar un compuesto (ii). El compuesto (ii) se somete a tratamiento con urea y HCl, seguido de
 calentamiento para preparar un compuesto (iii). Finalmente, el compuesto (iii) puede someterse a una reacción de
 45 ciclación de uracilo en unos disolventes mixtos de un NaOH acuoso y un alcohol para producir un compuesto
 intermedio (iv).

El compuesto de fórmula (I) en la presente invención puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 2 usando el compuesto (iv) preparado en la reacción anterior.

[Esquema de Reacción 2]

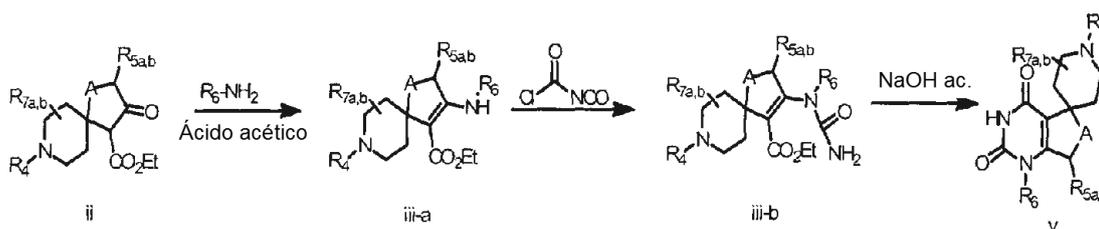


5 en el que, R^1 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_{7a} , R_{7b} y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

10 Como se muestra en el Esquema de Reacción 2, el compuesto (iv) puede tratarse con R_6-X y una base para producir el compuesto (v). Y después, el compuesto (v) se trata con mesilato N-protégido (compuesto (v-a)) y una base, seguido de calentamiento de la mezcla para obtener un compuesto (vi). El compuesto (vi) puede someterse a desprotección para retirar el grupo protector 1 (PG_1) del mismo para preparar un compuesto (vii), y el compuesto (vii) obtenido se somete a una alquilación o aminación reductora usando un reactivo de R_4 -haluro o R_4 -aldehído para preparar un compuesto con R_4 introducido (viii). Finalmente, el compuesto (viii) puede someterse a desprotección para retirar grupo protector 2 (PG_2), para producir un compuesto (ix) (es decir, el compuesto de fórmula (I)).

15 El compuesto (v) usado como intermedio en el Esquema de Reacción 2 anterior también puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 3.

[Esquema de Reacción 3]

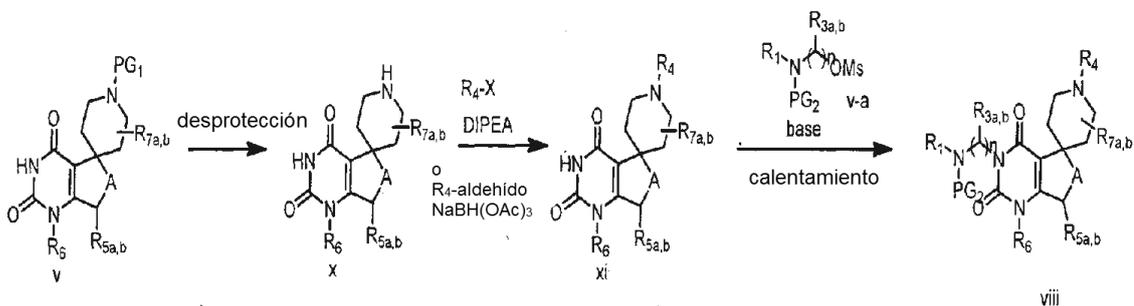


20 en el que, R_4 , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_{7a} , R_{7b} y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

25 Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, el compuesto (ii) se calienta en presencia de R_6 -amina y un ácido (por ejemplo, un ácido acético) para producir un compuesto de enamina (compuesto (iii-a)), seguido de reacción del compuesto de enamina con clorocarbonilisocianato para preparar un compuesto de urea (compuesto (iii-b)). Después, el compuesto de urea se hace reaccionar con un NaOH acuoso para obtener el compuesto de uracilo (v).

El compuesto (viii) usado como intermedio en el Esquema de Reacción 2 anterior también puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 4.

[Esquema de Reacción 4]



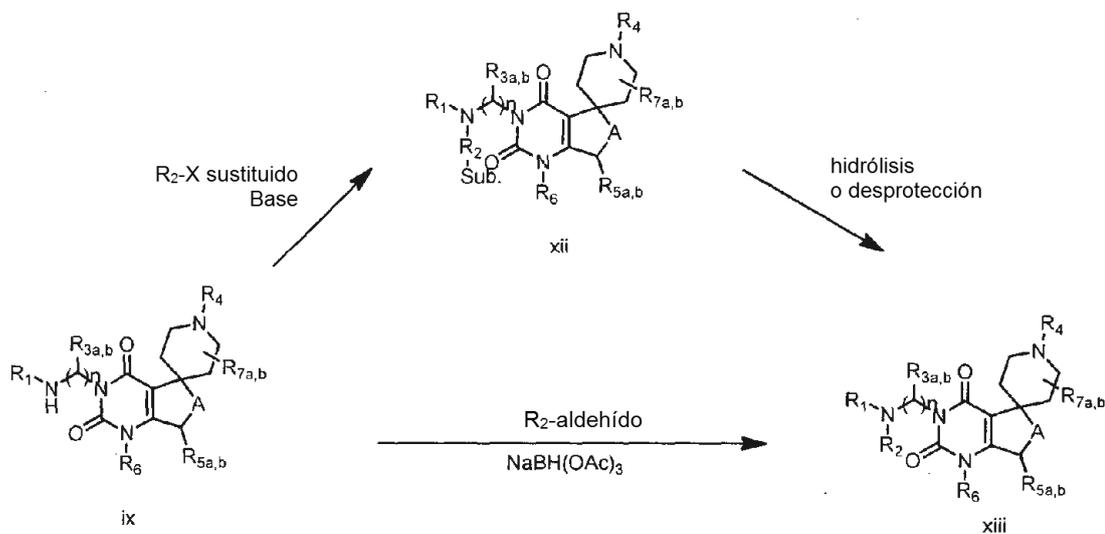
PG: grupo protector

en el que,

R₁, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R_{7a}, R_{7b}, n y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

- 5 Como se muestra en el Esquema de Reacción 4, el compuesto (x) preparado desprotegiendo el compuesto (v) puede hacerse reaccionar con R₄-haluro o R₄-aldehído para introducir el grupo R₆ en el mismo, y después el compuesto resultante (compuesto (xi)) se alquila mediante calentamiento en presencia de un compuesto de mesilato adecuado (compuesto (v-a)) y una base para producir el compuesto (viii).
- 10 Además, el compuesto de fórmula (I) en la presente invención puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 5 usando el compuesto (ix).

[Esquema de Reacción 5]



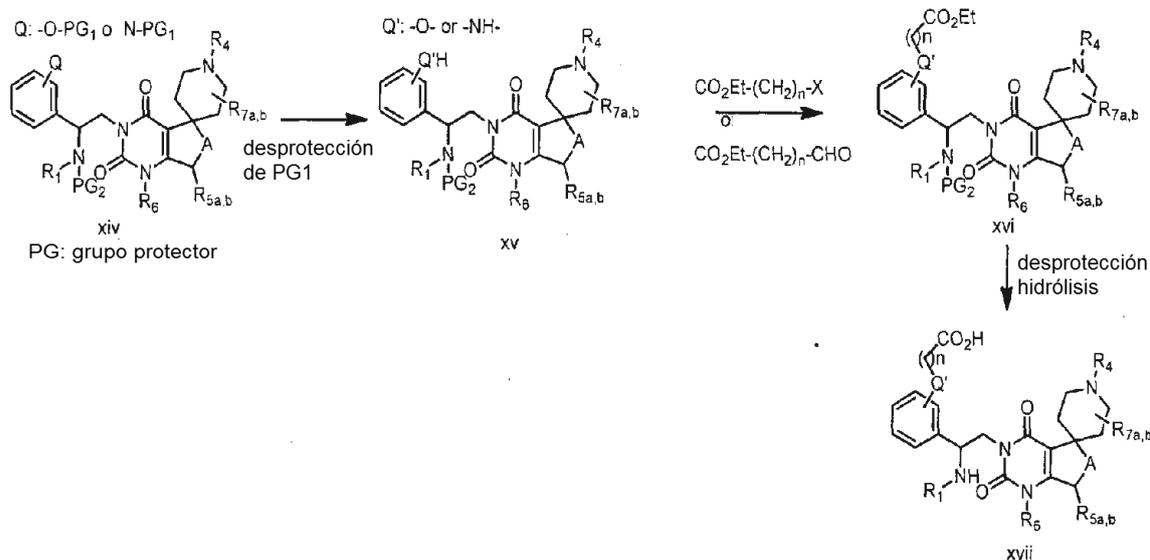
en el que,

- 15 R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R_{7a}, R_{7b}, n y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

- Como se muestra en el Esquema de Reacción 5, el compuesto (ix) puede someterse a una alquilación usando un haluro de alquilo (R₂-X) en presencia de una base para preparar un compuesto (xii), seguido de hidrólisis o desprotección del mismo para producir un compuesto (xiii). Como alternativa, el compuesto (ix) puede someterse a una aminación reductora usando R₂-aldehído para obtener un compuesto (xiii).
- 20

Mientras tanto, el compuesto de fórmula (I) en la que R_{3a} es H y R_{3b} es un anillo aromático o anillo aromático sustituido puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 6.

[Esquema de Reacción 6]



en el que,

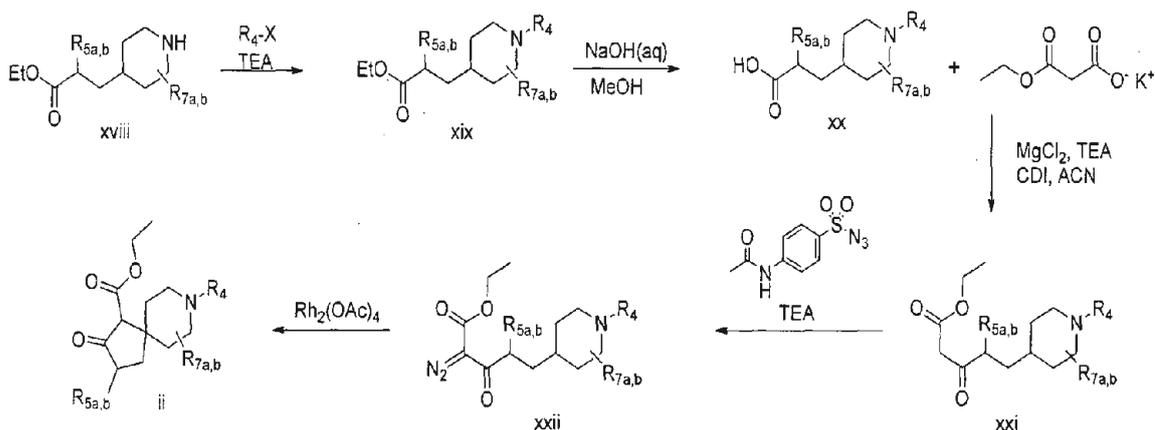
R₁, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R_{7a}, R_{7b}, n y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

- 5 Como se muestra en el Esquema de Reacción 6, el compuesto (xiv) puede someterse a una desprotección para retirar el grupo protector 1 (PG₁) del mismo, para preparar un compuesto (xv), seguido de una alquilación o aminación reductora del compuesto (xv) para introducir un éster precursor de ácido en el mismo, para preparar un compuesto (xvi). Finalmente, el compuesto (xvi) puede someterse a una desprotección e hidrólisis para producir un compuesto (xvii) (es decir, el compuesto de fórmula (I)).

10

Mientras tanto, un compuesto (ii) como un intermedio para preparar el compuesto de fórmula (I), en la que A es CH₂, puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 7.

[Esquema de Reacción 7]



15 en el que,

R₄, R_{5a}, R_{5b}, R_{7a}, R_{7b} y A tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (I).

- 20 Como se muestra en el Esquema de Reacción 7, por ejemplo, el compuesto (xviii) puede alquilarse para introducir R₄ en el mismo para preparar un compuesto (xix), seguido de una hidrólisis del mismo para producir un compuesto (xx). El compuesto (xx) puede añadirse a 1,1'-carbonilimidazol (CDI) y agitarse para preparar una mezcla, y prepararse una solución añadiendo cloruro magnesio, se añade trietilamina (TEA) y malonato etil potásico a acetonitrilo (ACN) a la mezcla obtenida para producir el compuesto (xxi). El compuesto (xxi) así obtenido se trata con trietilamina y 4-acetamidobenzenosulfonilazida para preparar el compuesto (xxii), seguido de hacer reaccionar el compuesto (xxii) con dímero de acetato de rodio (II) a temperatura ambiente para obtener el compuesto (ii).

25

Después, el compuesto intermedio (ii) así obtenido puede someterse a un procedimiento igual para preparar el compuesto intermedio (iv) como se muestra en el Esquema de Reacción 1, seguido de los procedimientos según se

muestran en los Esquemas de Reacción 2 a 6 para obtener el compuesto de la invención.

El compuesto de fórmula (I) en la presente invención puede usarse en forma de ácidos libres o bases libres. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales de adición de ácidos o bases. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención pueden formarse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos de los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido maleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido acórbico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido flucónico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido glicólico, ácido glutámico y ácido bencenosulfónico. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ejemplos de las sales de adición de bases incluyen una sal formada con aniones de carboxilato; una sal formada con cationes orgánicos e inorgánicos, tales como los cationes seleccionados entre metal alcalino y metal alcalinotérreo (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), iones amonio y derivados sustituidos de los mismos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, etc.). Por consiguiente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de fórmula (I) debe entenderse que contiene todas las formas de sal disponibles en la técnica.

Un profármaco está comprendido dentro del alcance de la presente divulgación. El profármaco se refiere a todos los vehículos conectados covalentemente, que es capaz de liberar el compuesto de fórmula (I) *in vivo* mediante la escisión de un enlace covalente una vez administrado a los pacientes. Típicamente, los profármacos se preparan modificando grupos funcionales, y esta modificación puede cancelarse mediante un operación convencional o mediante metabolismo *in vivo* para producir compuestos activos. Por ejemplo, el profármaco comprende los compuestos enlazados a un grupo para formar el grupo hidroxilo, amina o sulfhidrilo mediante escisión cuando se administran a los pacientes. Los ejemplos representativos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato para el alcohol y grupos funcionales amina del compuesto de fórmula (I). Además, en caso de ácido carboxílico (-COOH), los profármacos pueden comprender forma de ésteres, tales como éster metílico, éster etílico y similares.

La presente invención se refiere a estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un centro quiral y por tanto existen en forma de racematos o mezclas racémicas de enantiómeros o diastereómeros, todas las cuales entran dentro del alcance de la presente invención. Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener quiralidad axial, tomando así la forma de atropisómeros. Además, algunos de los cristales de los compuestos pueden mostrar polimorfos, que también están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I) puede formar solvatos con agua o cualquiera de los disolventes orgánicos, todos los cuales entran dentro del alcance de la presente divulgación.

También, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con hormona sexual que comprende el compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un transportador o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La enfermedad relacionada con las hormonas sexuales se selecciona del grupo que consiste en endometriosis, amenorrea, menstruaciones irregulares, mioma uterino, fibroma uterino, enfermedad de ovario poliquístico, lupus eritematoso, hipertricosis, pubertad precoz, baja estatura, acné, alopecia, neoplasias gonadales dependientes de esteroides (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de la hipófisis, etc.), adenoma de la hipófisis productor de gonadotropina, apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, anticoncepción e infertilidad (por ejemplo, técnicas de reproducción asistida como la fecundación *in vitro*), así como la enfermedad de Alzheimer.

Se debe determinar una dosis diaria del compuesto de la invención a la luz de diversos factores relevantes incluyendo el sujeto a tratar, la gravedad de la enfermedad o afección, la velocidad de administración, la opinión médica y similares. El compuesto de la invención como ingrediente activo puede administrarse a un mamífero incluyendo el ser humano en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg (peso corporal), preferiblemente 0,2 a 50 mg/kg (peso corporal), 1 a 2 veces al día en un programa alterno por administración oral o parenteral.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse de acuerdo con métodos convencionales, y puede prepararse en forma de fórmulas orales tales como comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes, emulsiones, microemulsiones y otras, o fórmulas parenterales tales como la administración intramuscular, intravenosa o subcutánea.

Ejemplos de vehículos para fórmulas orales pueden incluir celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, diluyentes y otros. Ejemplos de vehículos para formulaciones inyectables pueden incluir agua, solución salina, solución de glucosa, análogos de solución de glucosa, alcoholes,

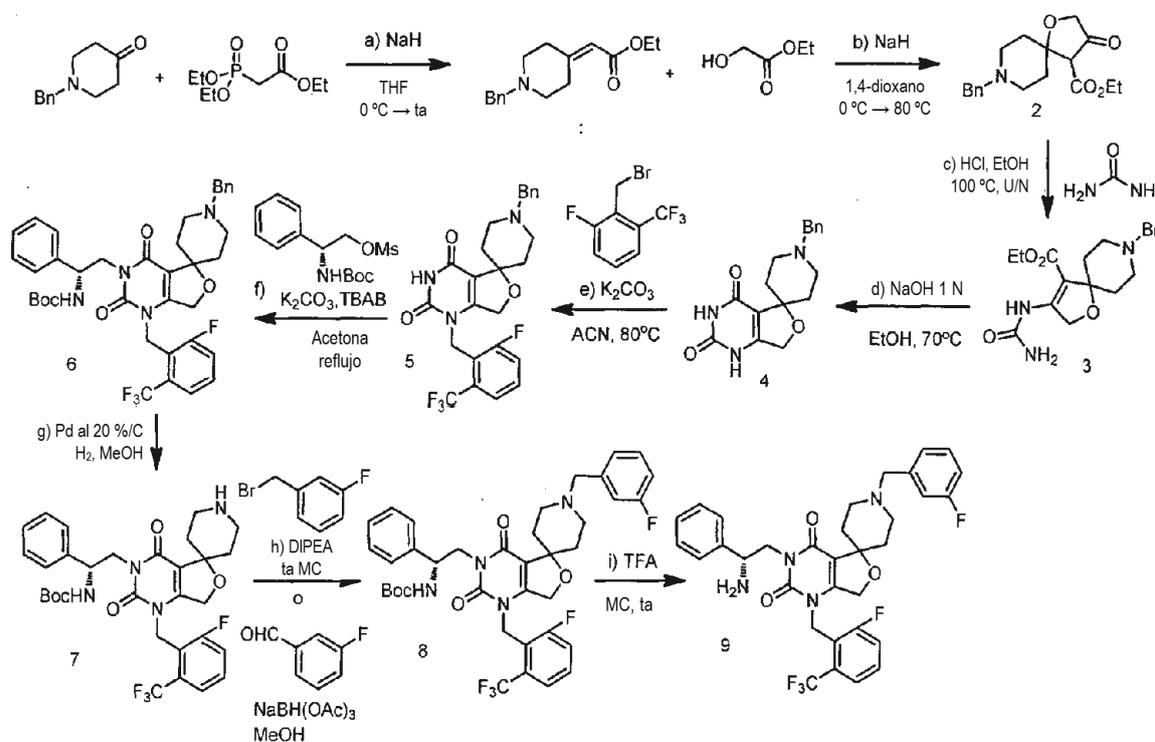
glicoles, éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos, tensioactivos, agentes de suspensión y otros.

También, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la hormona sexual en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de fórmula (I), de un estereoisómero, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Además, la presente divulgación proporciona un uso del compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con hormonas sexuales.

A continuación en el presente documento, la presente invención se describe más específicamente mediante los siguientes Ejemplos, pero estos se proporcionan únicamente para propósitos de ilustración y la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo 1: Síntesis de (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona



Etapa A. Preparación de 2-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)acetato de etilo(1)

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (2,53 g, 634 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (80 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min en un baño de hielo. Después, se le añadió lentamente fosonoacetato de trietilo (12,6 ml, 63,4 mmol) a la misma temperatura. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo, seguido de adición de una solución preparada diluyendo 1-bencil-4-piperidona (10,5 g, 52,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a la misma. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para completar la reacción. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1~3/1), y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un líquido transparente (13,5 g, rendimiento: 98 %).

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, td), 2,31 (2H, m), 2,51 (4H, m), 2,98 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,13 (2H, c), 5,63 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,29-7,33 (4H, m).

Etapa B. Preparación de 8-bencil-3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-4-carboxilato de etilo (2)

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (27,8 g, 0,694 mol) a 1,4-dioxano (800 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min en un baño de hielo. Después, se le añadió lentamente glicolato de etilo (72,3 g,

0,694 mol) a la misma temperatura. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se le añadió lentamente 2-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)acetato de etilo (1) (120 g, 0,463 mol) preparado en la Etapa A. La solución resultante se calentó y se agitó a 80 °C durante 15 h. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) para completar la reacción. Se

- añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml) a la mezcla y se retiró 1,4-dioxano a presión reducida. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1~0/1), y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo brillante (94,0 g, rendimiento: 64 %).
- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, t), 2,10 (2H, td), 2,21 (2H, td), 2,53-2,55(2H, m), 3,40 (2H, d), 3,91 (2H, s), 4,00 (2H, c), 4,06 (1H, c), 7,18-7,21 (1H, m), 7,24-7,29 (4H, m).

Etapa C. Preparación de 8-bencil-3-ureido-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-3-en-4-carboxilato de etilo (3)

- Se añadieron 8-bencil-3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-4-carboxilato de etilo (2) (145 g, 0,457 mol) obtenido en la Etapa B y urea (274 g, 4,57 mol) a alcohol etílico (457 ml), y se le añadió lentamente HCl concentrado (190 ml, 2,29 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 h, se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente con una solución acuosa 10 N de NaOH (229 ml, 2,29 mol). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se dejó sola durante 20 min. Un sólido obtenido de esta forma se filtró y se lavó con alcohol etílico (2000 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 g, rendimiento: 67 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, t), 1,36 (2H, d), 2,12 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,58 (2H, m), 3,42 (2H, s), 4,17 (2H, c), 4,91 (2H, s), 5,39 (1H, s), 7,19-7,21 (1H, m), 7,24-7,29 (4H, m), 9,35 (1H, s).

Etapa D. Preparación de 1'-bencil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (4)

Se añadió 8-bencil-3-ureido-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-3-en-4-carboxilato de etilo (3) (129 g, 0,359 mol) obtenido en la Etapa C a alcohol etílico (850 ml) y se le añadió lentamente una solución acuosa 5 N de NaOH (71,8 ml, 0,359 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó y se agitó a 70 °C, se agitó durante 1 h, se enfrió a 0 °C, y se añadió lentamente con HCl concentrado (30,0 ml, 0,359 mol). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se dejó sola durante 20 min. Un sólido obtenido de esta forma se filtró y se lavó con alcohol etílico (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (111 g, rendimiento: 99 %).

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (2H, d), 2,00-2,20 (4H, m), 2,65 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,23 (1H, m), 7,30 (4H, m), 10,95 (1H, s), 11,25 (1H, s).

Etapa E. Preparación de 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]2,4(3H,7H)-diona (5)

- Se suspendieron 1'-bencil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (4) (130 g, 0,416 mol) obtenida en la Etapa D y carbonato potásico (114 g, 0,832 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (325 ml), y se le añadió lentamente bencilbromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil) (107 g, 0,416 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, y se añadió con acetato de etilo (1300 ml) y agua desionizada (1300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente una vez con acetato de etilo (650 ml). La capa orgánica se lavó una vez con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió metil *terc*-butil éter (MTBE, 300 ml) al sólido resultante del proceso de concentración, se agitó durante 2 h, seguido de filtración. El sólido filtrado se lavó con MTBE (200 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92,7 g, rendimiento: 46 %).

- RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (2H, d), 2,25 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,66 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,21-7,24 (1H, m), 7,27-7,30 (3H, m), 7,33-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d), 8,11 (1H, s).

Etapa F. Preparación de (2-(1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (6)

- Se suspendieron 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (5) (9,40 g, 19,2 mmol) obtenida en la Etapa E, metanosulfonato de (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-feniletilo (12,1 g, 38,4 mmol), carbonato potásico (8,00 g, 57,6 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (620 mg, 1,92 mmol) en acetona (250 ml) y se calentaron a 70 °C, seguido de agitación durante 15 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar el sólido. Se retiró acetona del filtrado a presión reducida y la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1~1/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (11,8 g, rendimiento: 87 %).

- RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (9H, s), 1,54 (2H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,77 (2H, m), 4,02 (1H, d), 4,27 (1H, t), 4,71 (2H, m), 5,01 (1H, m), 5,05 (1H, d), 5,24 (1H, d), 5,64 (1H, d), 7,21-7,37 (11H, m), 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d).

Etapa G. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-3(2H,4H,7H)-il]-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (7)

Se disolvió (2-(1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (6) (11,8 g, 16,6 mmol) obtenido en la Etapa F en metanol (250 ml), se añadió con Pd/C (2,40 g, 20 %p/p), y la mezcla se cargó con gas de hidrógeno y se agitó durante 15 h. La mezcla resultante se filtró usando una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (7,70 g, rendimiento: 75 %).

10 Etapa H. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-3(2H,4H,7H)-il]-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (8)

Se añadió (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (7) (30 mg, 0,0485 mmol) obtenido en la Etapa G a una solución de diclorometano (2 ml), junto con bromuro de 3-fluorobencilo (9 l, 0,0727 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (17 l, 0,0970 mmol), seguido de agitación durante 15 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/4-1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (31 mg, rendimiento: 88 %).

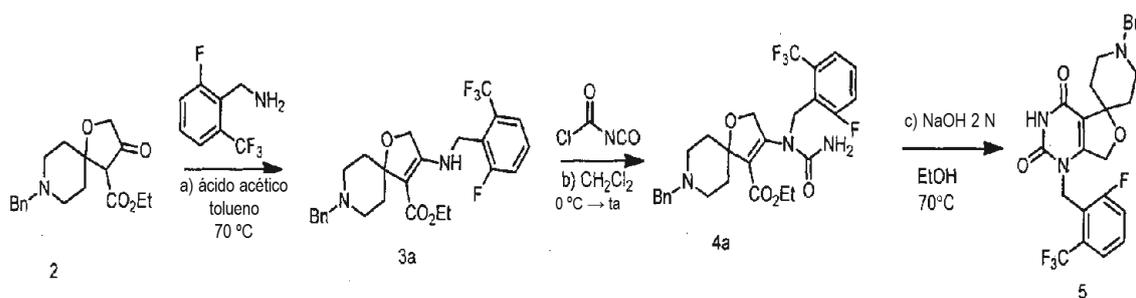
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,22 (m, 9H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,29-4,99 (m, 3H), 4,72 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,26-2,47 (m, 4H), 1,57 (t, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa I. Preparación de (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (9)

Se añadió (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (8) (31 mg, 0,0427 mmol) obtenido en la Etapa H a diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml), y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/diclorometano = 0/100-1/9) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (21 mg, rendimiento: 79 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,08 (m, 11H), 6,92 (m, 1H), 5,15(d, 2H), 4,70(s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,51(s, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,25-2,46 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); EM (IEN) m/z 627,8 (MH⁺)

Mientras tanto, puede prepararse 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (5) como un intermedio mediante las siguientes etapas.

40 Etapa A. Preparación de 8-bencil-3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-3-en-4-carboxilato de etilo (3a)

Se disolvieron 8-bencil-3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-4-carboxilato de etilo (2) (560 mg, 1,76 mmol) y (2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)metanamina (375 mg, 1,94 mmol) en tolueno (1 ml), se añadieron con ácido acético (111 µl, 1,94 mmol) y se agitó durante 12 h a 70 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo adicionalmente una vez con diclorometano y la capa orgánica se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1), y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marfil (864 mg, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t), 1,48 (2H, m), 2,31 (4H, m), 2,73 (2H, m), 3,53 (2H, s), 4,16 (2H, c), 4,41 (2H, d), 4,81 (2H, s), 7,21-7,35 (5H, m), 7,42-7,49 (3H, m).

Etapa B. 8-Bencil-3-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)ureido)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-3-en-4-carboxilato de etilo (4a)

Se disolvió 8-bencil-3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]dec-3-en-4-carboxilato de etilo (3a) (6,5 g, 0,013 mol) en diclorometano (60 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente con isocianato de

N-clorocarbonilo (1,8 ml, 0,021 mol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió adicionalmente con isocianato de N-clorocarbonilo (1,0 ml, 0,012 mol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la capa orgánica se separó de la misma. La capa acuosa se extrajo adicionalmente una vez con diclorometano y la capa orgánica se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 98/2-95/5) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (2,6 g, rendimiento: 37 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (3H, t), 1,70-1,76 (2H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,18-2,27 (3H, m), 2,65 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 4,03-4,19 (2H, m), 4,76 (1H, d), 5,52 (1H, d), 6,26 (1H, s), 7,20-7,30 (6H, m), 7,45 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,73 (1H, s)

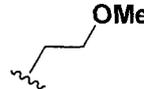
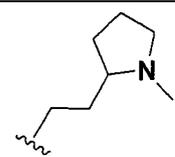
Etapa C. Preparación de 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[4,5]deca-3-en-4-carboxilato de etilo-2,4(3H,7H)-diona (5)

Se disolvió 8-bencil-3-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)ureido)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]deca-3-en-4-carboxilato de etilo (4a) (2,6 g, 4,86 mmol) en etanol (60 ml) y se le añadió una solución acuosa de NaOH 1 N (48 ml, 48,6 mmol), seguido de agitación durante 12 h a 70 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y se neutralizó añadiendo una solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 97/3-90/10) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (1,67 g, rendimiento: 70 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50(2H, d), 2,17(4H, m), 2,67(2H, m), 3,46(2H, s), 4,83(2H, s), 4,98(2H, s), 7,24(1H, m), 7,32(4H, m), 7,60(3H, m), 11,29(1H, s)

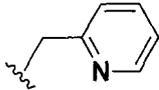
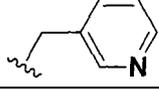
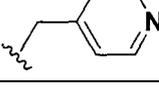
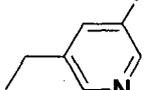
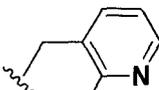
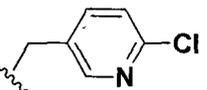
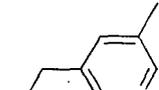
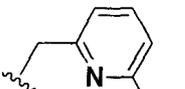
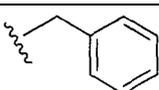
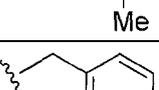
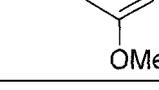
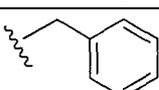
Ejemplos 1-1 a 1-75

Los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 1-75 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior, excepto porque se usa reactivo de R₄-haluro o aldehído para introducir el grupo R₄ correspondiente mostrado en la Tabla 1 siguiente en lugar de bromuro 3-fluorobencilo en la Etapa H del Ejemplo 1.

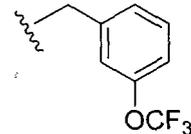
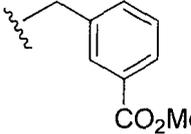
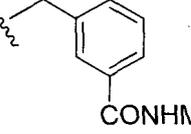
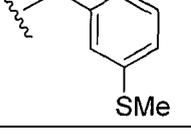
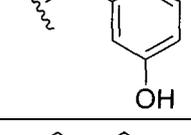
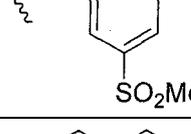
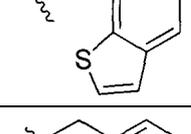
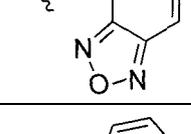
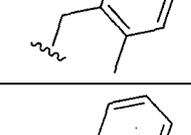
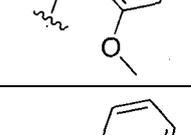
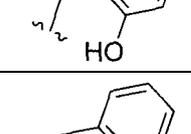
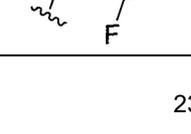
[Tabla 1]

Ejemplo	-R ₄	X	P.M.	Masa
1-1		CF ₃	532,5	533,8
1-2		CF ₃	576,5	577,7
1-3		CF ₃	588,6	589,9
1-4		CF ₃	629,6	630,7

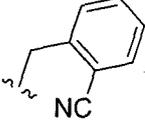
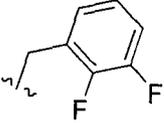
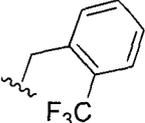
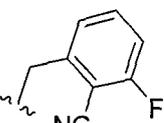
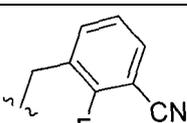
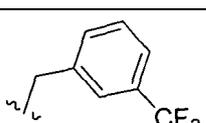
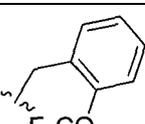
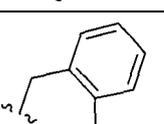
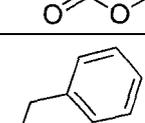
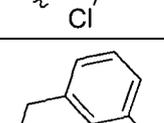
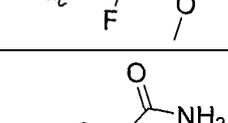
ES 2 613 856 T3

Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-5		CF ₃	609,6	610,8
1-6		CF ₃	609,6	610,8
1-7		CF ₃	609,6	610,7
1-8		CF ₃	627,6	628,7
1-9		CF ₃	644,0	644,4
1-10		CF ₃	644,0	644,7
1-11		CF ₃	623,6	624,9
1-12		CF ₃	677,6	678,7
1-13		CF ₃	622,6	623,7
1-14		CF ₃	638,6	639,7
1-15		CF ₃	633,6	634,7
1-16		CF ₃	643,0	643,7
1-17		CF ₃	676,6	677,8

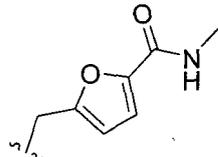
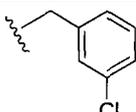
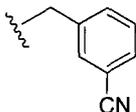
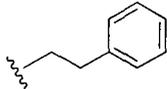
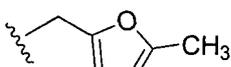
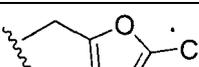
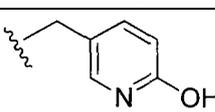
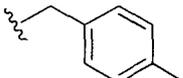
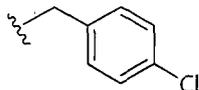
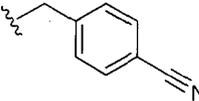
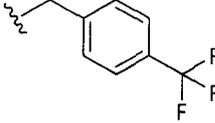
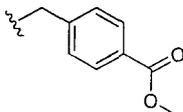
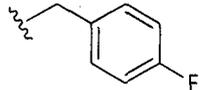
ES 2 613 856 T3

Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-18		CF ₃	692,6	693,7
1-19		CF ₃	666,6	667,8
1-20		CF ₃	665,6	666,8
1-21		CF ₃	654,7	655,9
1-22		CF ₃	624,6	625,7
1-23		CF ₃	686,7	687,7
1-24		CF ₃	664,7	665,7
1-25		CF ₃	650,6	651,8
1-26		CF ₃	622,6	622,6
1-27		CF ₃	638,6	638,8
1-28		CF ₃	624,6	624,0
1-29		CF ₃	626,6	626,7

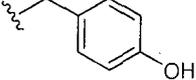
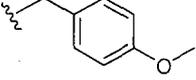
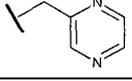
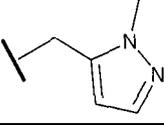
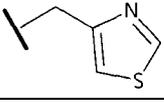
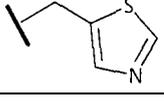
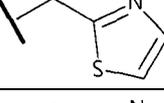
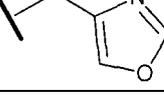
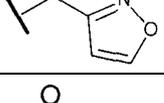
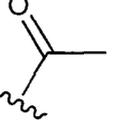
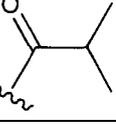
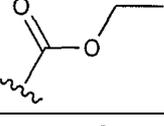
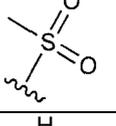
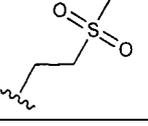
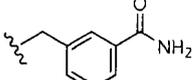
ES 2 613 856 T3

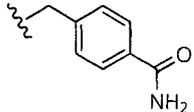
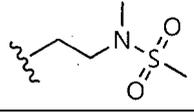
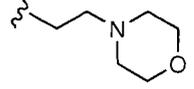
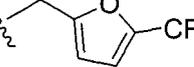
Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-30		CF ₃	633,6	633,8
1-31		CF ₃	644,6	644,6
1-32		CF ₃	676,6	676,7
1-33		CF ₃	651,6	651,9
1-34		CF ₃	651,6	651,8
1-35		CF ₃	626,6	627,1
1-36		CF ₃	692,6	692,5
1-37		CF ₃	666,6	666,6
1-38		CF ₃	643,0	642,8
1-39		CF ₃	656,6	656,5
1-40		CF ₃	641,6	641,9

ES 2 613 856 T3

Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-41		CF ₃	655,6	655,8
1-42		CF ₃	616,5	617,6
1-43		CF ₃	593,0	594,1
1-44		CF ₃	583,6	584,7
1-45		CF ₃	622,6	623,7
1-46		CF ₃	598,5	599,8
1-47		CF ₃	612,6	613,7
1-48		CF ₃	633,0	633,7
1-49		CF ₃	625,6	626,8
1-50		CF ₃	622,6	623,9
1-51		CF ₃	643,0	643,9
1-52		CF ₃	633,6	634,9
1-53		CF ₃	676,6	677,8
1-54		CF ₃	666,6	667,9
1-55		CF ₃	626,62	627,9

ES 2 613 856 T3

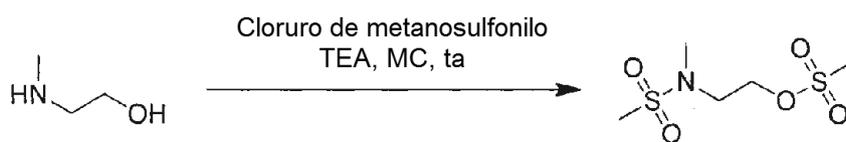
Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-56		CF ₃	624,6	625,9
1-57		CF ₃	638,6	639,6
1-58		CF ₃	610,6	611,9
1-59		CF ₃	612,6	613,8
1-60		CF ₃	615,6	616,8
1-61		CF ₃	615,6	616,7
1-62		CF ₃	615,6	616,8
1-63		CF ₃	599,5	600,9
1-64		CF ₃	599,5	600,6
1-65		CF ₃	560,5	561,5
1-66		CF ₃	588,5	589,6
1-67		CF ₃	590,5	591,6
1-68		CF ₃	596,5	597,5
1-69	H	CF ₃	518,5	519,7
1-70		CF ₃	624,6	625,6
1-71		CF ₃	651,6	652,8

Ejemplo	-R4	X	P.M.	Masa
1-72		CF ₃	651,6	652,8
1-73		CF ₃	653,6	654,3
1-74		CF ₃	631,6	632,5
1-75		CF ₃	666,5	666,2

Los intermedios requeridos para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 1-75 se prepararon de acuerdo con los siguientes métodos.

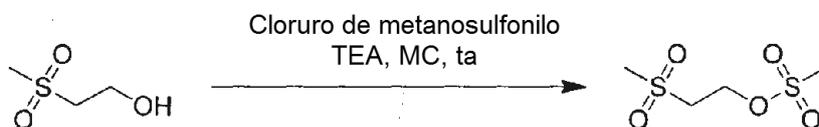
5 Preparación de intermedios

Síntesis de metansulfonato de 2-(N-metilmetilsulfonamido)etilo

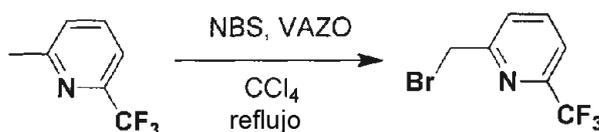


- 10 Se mezcló 2-(metilamino)etanol (300 mg, 4 mmol) con diclorometano (8 ml) y se le añadió trietilamina (1,23 ml, 8,8 mmol). Se añadió gota a gota lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml, 8,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó añadiendo agua (10 ml) a la solución de reacción. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (10 ml) y la capa orgánica se separó de la misma. La capa orgánica se añadió con sulfato sódico, se agitó durante aproximadamente 5 min, seguido de filtración. El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (875 mg, rendimiento: 94 %).
- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,38 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

20 Síntesis de metansulfonato de 2-(metilsulfonil)etilo



- 25 Se mezcló 2-(metilsulfonil)etanol (497 mg, 4 mmol) con diclorometano (8 ml) y se le añadió trietilamina (0,62 ml, 4,4 mmol). Se le añadió lentamente gota a gota cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reaccionar durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó añadiendo agua (10 ml) a la solución de reacción. La solución se extrajo dos veces con diclorometano (10 ml) y la capa orgánica así obtenida se añadió con sulfato sódico y se agitó durante aproximadamente 5 min, seguido de filtración. El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (540 mg, rendimiento: 67 %).
- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,70 - 4,62 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,13 - 3,08 (m, 3H), 3,04 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

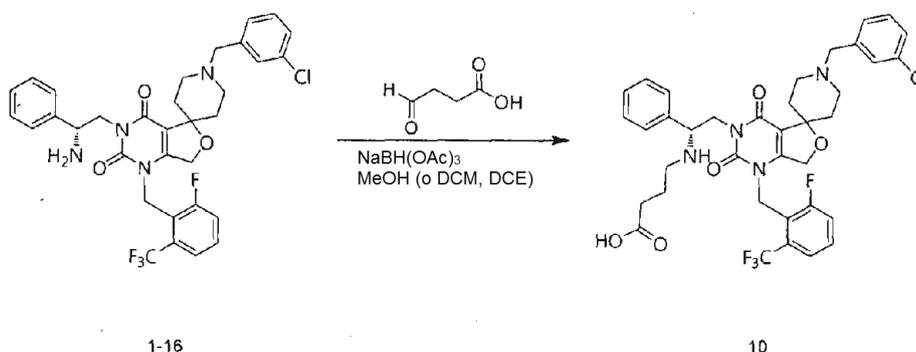
Síntesis de 2-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridina

5 Se disolvió 2-metil-6-(trifluorometil)piridina (100 mg, 0,620 mmol) en CCl_4 (3 ml) y se le añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (110 mg, 0,620 mmol) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (VAZO, 8 mg, 0,031 mmol), seguido de calentamiento y agitación a 90 °C durante 15 h. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por MPLC (Hex/EA = 5:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42,5 mg, rendimiento: 28,4 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,60 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,90 (1H, t).

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (10)

15 <Método 1 >

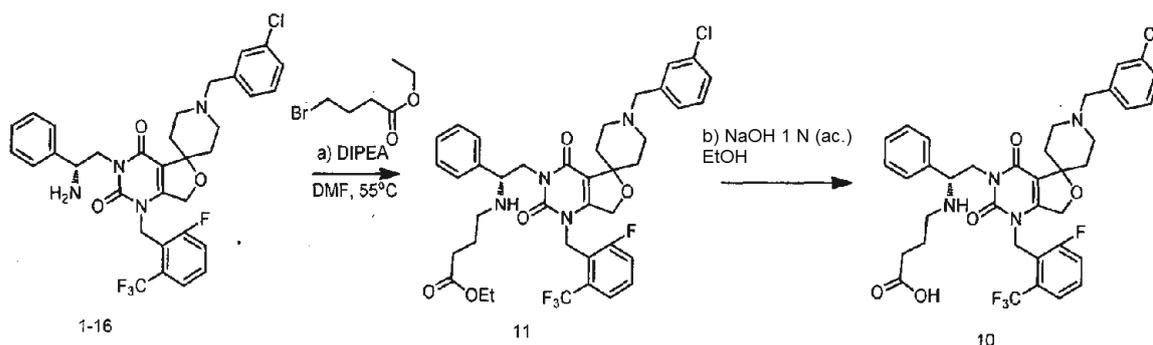


20 Se disolvió (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (1-16) (93 mg, 0,145 mmol) en metanol (2,9 ml) (que puede estar sustituido con diclorometano o dicloroetano dependiendo del sustrato) y se le añadió lentamente gota a gota una solución acuosa al 15 % de semialdehído succínico (148 mg, 0,218 mmol) con agitación. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (307 mg, 1,45 mmol) a la mezcla y se agitó durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró, se añadió con diclorometano (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) para separar las capas. La capa orgánica se extrajo dos veces con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se añadió con sulfato sódico y se agitó durante aproximadamente 5 min, seguido de filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía del gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1-5/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (10) (65 mg, rendimiento: 62 %).

25 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 5,22 - 5,06 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,38 (dd, $J = 13,7, 10,6$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 10,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 13,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 4H), 1,76 - 1,52 (m, 3H).

35 <Método 2 >

También, el compuesto del Ejemplo 2 se preparó mediante el siguiente método.



Etap A. Preparación de 4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoato de (R)-etilo(11)

5 Se disolvió (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (1-16) (200 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se añadieron en secuencia N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 68 μ l, 0,39 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (52 μ l, 0,36 mmol), seguido de agitación durante 12 h a 55 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución mixta de hexano/acetato de etilo (1/1) y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio para separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente una vez con una solución mixta de hexano/acetato de etilo (1/1) y la capa orgánica se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 98/2-95/5) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (150 mg, rendimiento: 64 %).

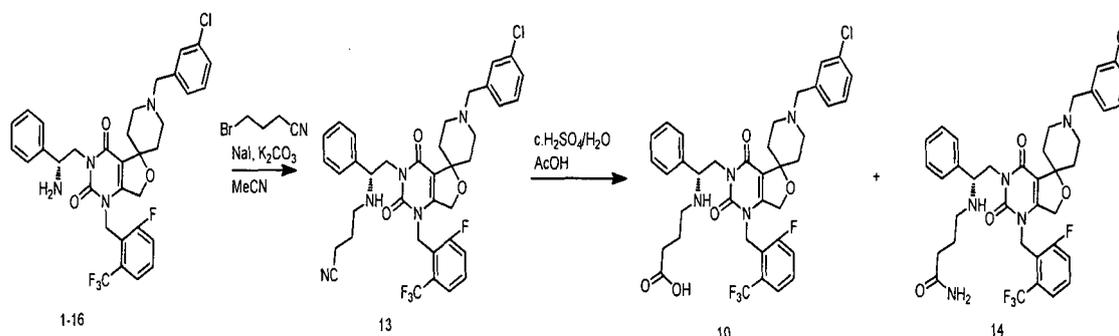
Etap B. Preparación de ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (10)

20 Se disolvió 4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoato de (R)-etilo (100 mg, 0,13 mmol) en etanol (1 ml) y se le añadió lentamente una solución acuosa de NaOH 1 N (380 μ l, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N, se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó de la misma. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (60 mg, rendimiento: 90 %).

25 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 5,22 - 5,06 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 13,7, 10,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,6, 4,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 4H), 1,76 - 1,52 (m, 3H).

<Método 3>

También, el compuesto del Ejemplo 2 se preparó mediante el siguiente método.



Etap A. Preparación de (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanonitrilo (13)

40 Se disolvió (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (1-16) (10 g, 15 mmol) en acetonitrilo (200 ml), y después se añadieron en secuencia NaI (6,2 g, 45 mmol), K₂CO₃ (6,8 g, 45 mmol) y 4-bromobutanonitrilo (2,3 ml, 22,5 mmol) a la mezcla,

seguido de agitación durante 12 h a 95 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar acetonitrilo de la misma. La solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5 diclorometano/metanol = 98/2-95/5) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (8,2 g, rendimiento: 75 %).

Etapa B. Preparación de ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H, 4H,7H)-il]-1-feniletil)amino)butanoico (10)

Se disolvió (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il]-1-feniletil)amino)butanonitrilo (7,1 g, 9,7 mmol) en ácido acético (215 ml) y la mezcla se enfrió con agua enfriada con hielo. Se añadieron lentamente agua (130 ml) y ácido sulfúrico concentrado (130 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agitó durante 15 12 h a 80 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una solución 5 N de NaOH para ajustar el pH a 6. La solución se extrajo con acetato de etilo (1,500 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (70 ml), se agitó y se añadió con una solución de HCl 1 N en éter (22 ml, 22 mmol). Los precipitados de color blanco formados se filtraron y se lavaron con éter (50 ml). El sólido filtrado se disolvió en agua (200 ml) y se le añadió una solución 2 N de NaOH para ajustar el pH a 6. La solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 20 acetonitrilo/metanol = 3/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (5,3 g, rendimiento: 73 %).

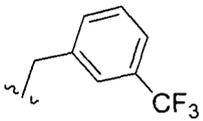
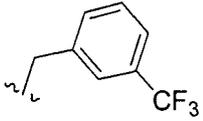
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (4H, m), 2,30-2,58 (7H, m), 2,63-2,87 (3H, m), 3,61 (2H, s), 4,00 (1H, dd), 4,27 (1H, 25 dd), 4,38 (1H, dd), 4,78 (2H, s), 5,13 (2H, m), 6,29 (1H, d), 6,72 (1H, d), 7,25-7,48 (7H, m), 7,55 (1H, d).

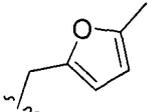
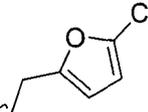
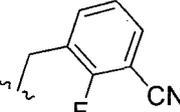
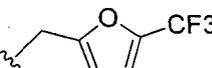
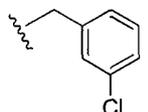
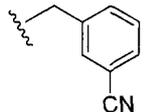
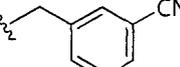
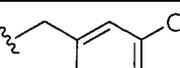
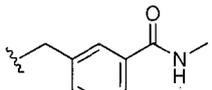
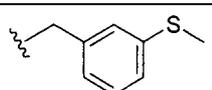
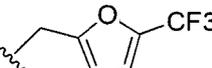
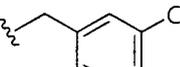
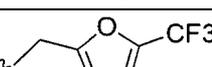
Adicionalmente, la (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il]-1-feniletil)amino)butanamida (compuesto 14) obtenida durante el proceso de purificación de cromatografía sobre gel de sílice se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de una 30 espuma de color blanco (400 mg, rendimiento: 5 %).

Ejemplos 2-1 a 2-15

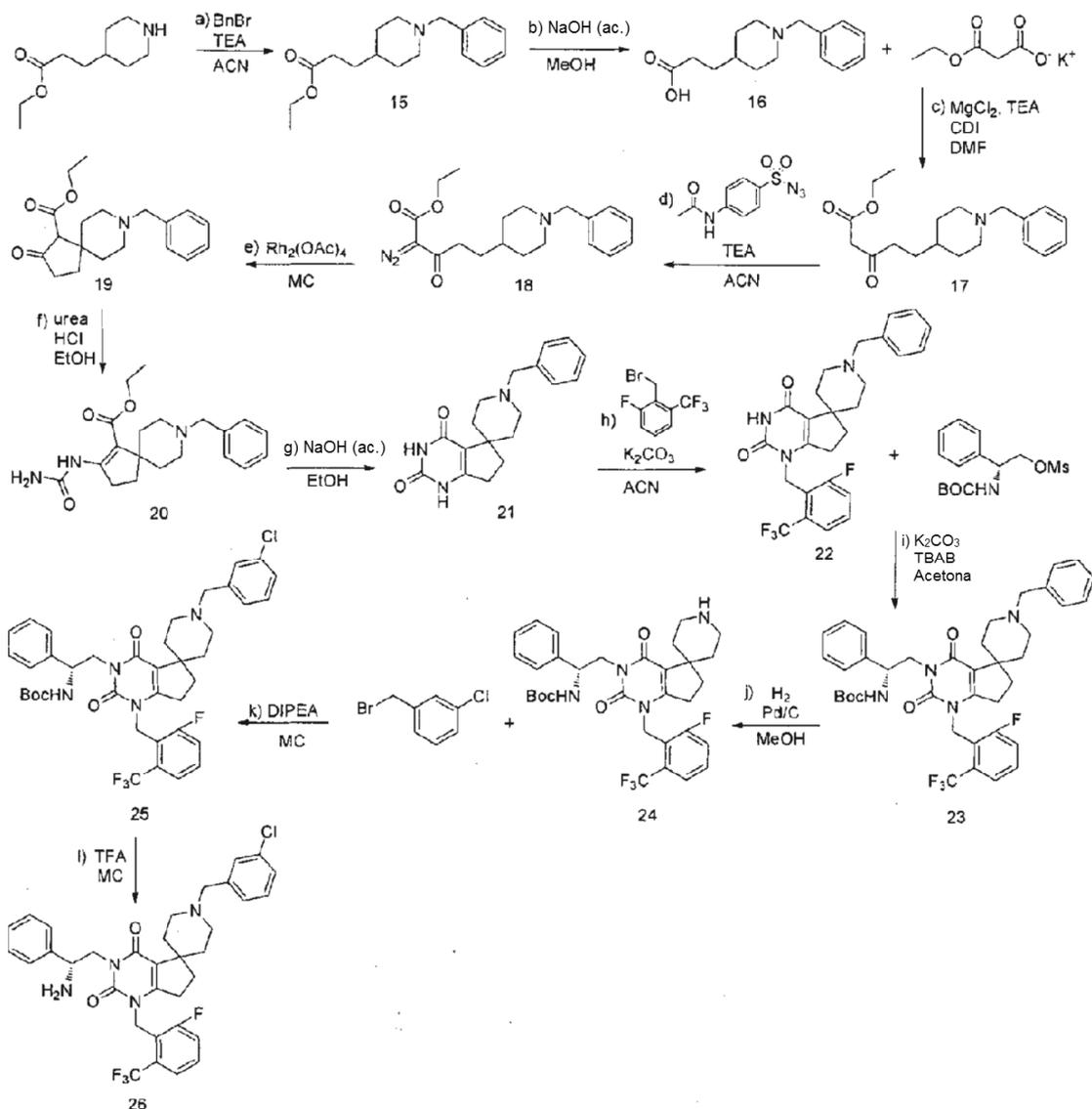
Los compuestos de los Ejemplos 2-1 a 2-15 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 35 anterior, excepto porque se usó cada compuesto que comprende el grupo R₄ correspondiente mostrado en la Tabla 2 siguiente, en lugar del compuesto del Ejemplo 1-16 como material de partida.

[Tabla 2]

Ejemplo	-R ₄	X	Quiral (*)	P.M.	Masa
2-1		CF ₃	(R)	762,7	762,9
2-2		F	(R)	712,7	712,8

Ejemplo	-R4	X	Quiral (*)	P.M.	Masa
2-3		CF ₃	(R)	698,7	698,0
2-4		CF ₃	(R)	719,1	718,5
2-5		CF ₃	(R)	737,7	738,4
2-6		F	(R)	702,6	703,8
2-7		F	(R)	679,1	680,0
2-8		F	(R)	669,7	670,6
2-9		CF ₃	(R)	719,7	720,7
2-10		CF ₃	(R)	729,1	729,8
2-11		CF ₃	(R)	751,7	752,5
2-12		CF ₃	(R)	740,8	741,7
2-13		CF ₃	(R)	752,68	753,7
2-14		CF ₃	(S)	729,1	729,8
2-15		CF ₃	(S)	752,68	753,7

Ejemplo 3: Síntesis de (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (26)



Etapa A. Preparación de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)propionato de etilo (15)

- 5 Se añadió 3-(piperidin-4-il)propionato de etilo (5 g, 26,989 mmol) a acetonitrilo (150 ml) y después se le añadió trietilamina (8,3 ml, 59,376 mmol), seguido de agitación. Posteriormente, se añadió bromuro de bencilo (6,45 ml, 53,978 mmol) a la solución resultante en un baño de hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida. La solución de reacción concentrada se diluyó con agua destilada (500 ml), se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/4-1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,75 g, rendimiento: 37 %).
- 10 RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,21 (m, 5H), 4,12 (c, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,25 (t, 3H).

Etapa B. Preparación de ácido 3-(1-bencilpiperidin-4-il)propiónico (16)

- 15 Se disolvió 3-(1-bencilpiperidin-4-il)propionato de etilo (15) (2,75 g, 9,982 mmol) preparado en la Etapa A, en metanol (10 ml) y se le añadió una solución acuosa de NaOH 1 N (30 ml, 29,947 mmol), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N en un baño de hielo, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con metanol/diclorometano (1/9) y se secó sobre MgSO_4 . El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (en bruto, 2,38 g).
- 20 EM (IEN) m/z 248,4 (MH^+).

Etapa C. Preparación de 5-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxopentanoato de etilo (17)

Se añadió etil malonato potásico (2,57 g, 15,113 mmol) a una suspensión de cloruro de magnesio (1,64 g, 17,272 mmol), trietilamina (3,1 ml, 22,310 mmol) y acetonitrilo (150 ml), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para preparar la Solución de Reacción 1. Se añadió ácido 3-(1-bencilpiperidin-4-il)propiónico (16) (1,78 g, 7,197 mmol), preparado en la Etapa B, a N,N-dimetilformamida (50 ml), y se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,28 g, 7,917 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para preparar la Solución de Reacción 2.

La Solución de Reacción 1 se añadió a la Solución de Reacción 2 y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada varias veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (en bruto, 2,02 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 4,19(c, 2H), 3,50(s, 2H), 3,43(s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,55(t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 3H), 1,27(t, 3H).

Etapa D. Preparación de 5-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-diazo-3-oxopentanoato de etilo (18)

Se añadió 5-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxopentanoato de etilo (17) (2,14 g, 6,751 mmol) preparado en la Etapa C a acetonitrilo (70 ml) junto con trietilamina (1,04 ml, 7,426 mmol), se agitó, seguido de adición de 4-acetamidobencenosulfonilazida (1,622 g, 6,751 mmol) al mismo. La mezcla se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida, y se añadió con éter dietílico, seguido de agitación. La solución de reacción se filtró, se concentró y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/4~1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,05 g, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,20 (m, 5H), 4,29(c, 2H), 3,47(s, 2H), 2,85 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,32(t, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Etapa E. Preparación de 8-bencil-2-oxo-8-azaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de etilo (19)

Una solución preparada añadiendo 5-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-diazo-3-oxopentanoato de etilo (18) (1,43 g, 4,164 mmol) preparado en la Etapa D, a diclorometano (30 ml) se añadió a una suspensión de dímero de acetato de rodio (II) (92 mg, 0,208 mmol) y diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/4-2/3) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (impuro, 985 mg).

EM (IEN) *m/z* 316,7 (MH⁺)

Etapa F. Preparación de 8-bencil-2-ureido-8-azaespiro[4,5]decano-1-eno-1-carboxilato de etilo (20)

Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,2 ml, 0,793 mmol) a una solución preparada añadiendo 8-bencil-2-oxo-8-azaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de etilo (19) (50 mg, 0,159 mmol), preparado en la Etapa E, y urea (95 ml, 1,585 mmol) a etanol (2 ml) y la mezcla se agitó en una condición de reflujo durante 5 h a 100 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 2 N. El sólido así obtenido se filtró, se lavó con etanol y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, rendimiento: 40 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67(s, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 6,73(s a, 2H), 4,17(c, 2H), 3,44(s, 2H), 2,96(t, 2H), 2,66(d, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,68(t, 2H), 1,26(t, 3H), 1,11(d, 2H).

EM (IEN) *m/z* 358,4 (MH⁺).

Etapa G. Preparación de 1'-bencil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (21)

Se añadió 8-bencil-2-ureido-8-azaespiro[4,5]decano-1-eno-1-carboxilato de etilo (20) (15 mg, 0,0437 mmol) preparado en la Etapa F a etanol (1 ml) y se le añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (0,16 ml, 0,320 mmol), y se dejó reaccionar durante 1 h a 70 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N y después se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con metanol al 10 %/diclorometano y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento: 96 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34-7,21 (m, 5H), 3,43(s, 2H), 2,68(d, 2H), 2,57(t, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84(t, 2H), 1,22(d, 2H).

EM (IEN) *m/z* 312,7 (MH⁺).

Etapa H. Preparación de 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (22)

El procedimiento para preparar el compuesto 5 en el Ejemplo 1 (Etapa E del Ejemplo 1) se repitió usando 1'-bencil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (21) (30 mg, 0,0963 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento: 48 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,54-7,20 (m, 8H), 5,22 (s, 2H), 3,50(s, 2H), 2,81(d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,29 (d, 2H).

5 Etapa I. Preparación de (2-(1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (23)

10 El procedimiento para preparar el compuesto 6 en el Ejemplo 1 (Etapa F del Ejemplo 1) se repitió usando 1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (22) (20 mg, 0,0410 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, rendimiento: 48 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,23 (m, 13H), 5,81(d, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,52(s, 2H), 2,84-2,57 (m, 6H), 2,05-1,88 (m, 4H), 1,35(s, 9H), 1,28 (m, 2H).

15 Etapa J. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (24)

20 El procedimiento para preparar el compuesto 7 en el Ejemplo 1 (Etapa G del Ejemplo 1) se repitió usando (2-(1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (23) (159 mg, 0,225 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,20 (m, 8H), 5,75(d, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,10(t, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,65(d, 2H), 1,34(s, 9H).

25 Etapa K. Preparación de (2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (25)

30 El procedimiento para preparar el compuesto 8 en el Ejemplo 1 (Etapa H del Ejemplo 1) se repitió usando (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (24) (66 mg, 0,107 mmol) y bromuro de 3-clorobencilo (29 mg, 0,128 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (47 mg, rendimiento: 57 %).
EM (IEN) *m/z* 741,9 (M⁺)

35 Etapa L. Preparación de (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (26)

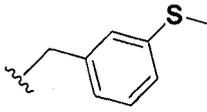
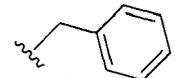
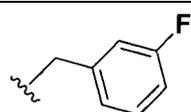
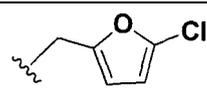
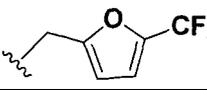
40 El procedimiento para preparar el compuesto 9 en el Ejemplo 1 (Etapa I del Ejemplo 1) se repitió usando (2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (25) (47 mg, 0,0615 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento: 84 %).

EM (IEN) *m/z* 641,8 (M⁺)

Ejemplos 3-1 a 3-6

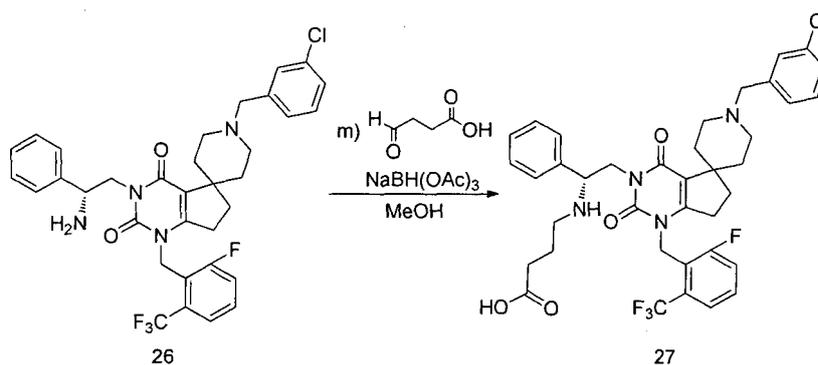
45 Los compuestos de los Ejemplos 3-1 a 3-6 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto porque se usó reactivo de R₄-haluro o aldehído para introducir el grupo R₄ correspondiente mostrado en la Tabla 3 siguiente en lugar de bromuro de 3-clorobencilo en la Etapa K del Ejemplo 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	-R ₄	P.M.	Masa
3-1		652,7	654,1
3-2		606,6	607,7
3-3		624,6	624,7
3-4		631,0	631,7
3-5		664,6	664,9
3-6		674,6	675,1

Ejemplo 4: Síntesis de ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (27)

5



Etapa M. Preparación de ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (27)

10

El procedimiento para preparar el compuesto 10 en el Ejemplo 2 (Método 1) se repitió usando (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidrospiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona (26) (29 mg, 0,0436 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (15 mg, rendimiento: 45 %).

15

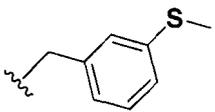
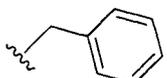
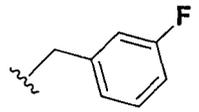
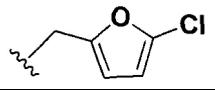
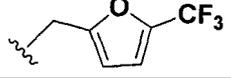
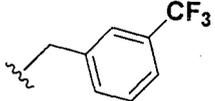
EM (IEN) m/z 727,8 (MH⁺)

Ejemplos 4-1 a 4-6

Los compuestos de los Ejemplos 4-1 a 4-6 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 4

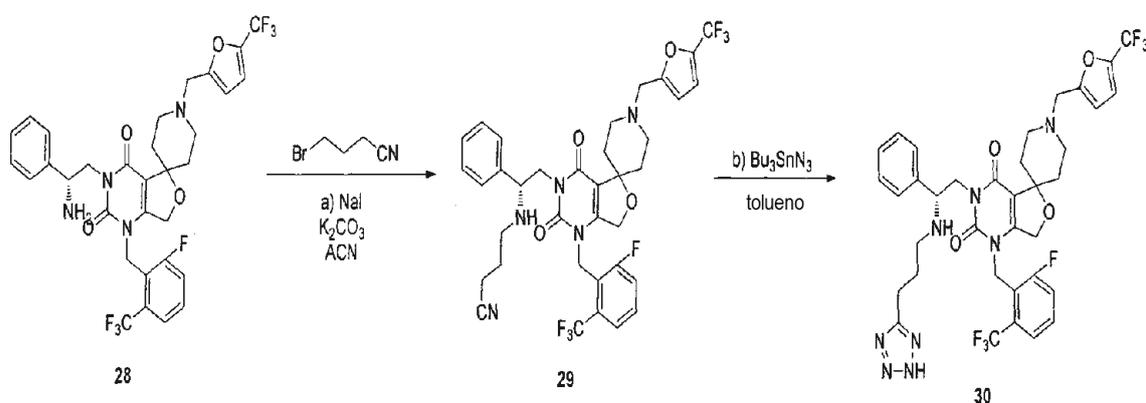
anterior, excepto porque se usó cada compuesto que comprende el grupo R₄ correspondiente mostrado en la Tabla 4 siguiente en lugar del compuesto (26) del Ejemplo 4 como material de partida.

[Tabla 4]

Ejemplo	-R ₄	P.M.	Masa
4-1		738,8	740,2
4-2		692,7	693,8
4-3		710,7	710,8
4-4		717,1	717,8
4-5		750,7	751,0
4-6		760,7	761,2

5

Ejemplo 5: Síntesis de (R)-3-(2-((3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (30)



10 Etapa A. Preparación de (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanonitrilo (29)

Se añadieron 4-bromobutanonitrilo (51,4 µl, 0,517 mmol), NaI (155 mg, 1,035 mmol) y K₂CO₃ (143 mg, 1,035 mmol) a una solución preparada añadiendo (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (28) (230 mg, 0,345 mmol) a ACN (3,45 ml) y se agitó durante 23 h a 90 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl a la solución resultante y se extrajo con

diclorometano (DCM). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/45 ~ 1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (185,5 mg, rendimiento: 73 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (1 H, d), 7,48 (1 H, dd), 7,39 - 7,28 (5 H, m), 7,24 (1 H, d), 6,72 (1 H, d), 6,29 (1 H, d), 5,23 - 5,06 (2 H, m), 4,70 (2 H, s), 4,22 (1 H, dd), 3,99 (2 H, ddd), 3,61 (2 H, s), 2,79 (2 H, d), 2,56 (1 H, dt), 2,48 - 2,22 (7 H, m), 1,76 - 1,40 (6 H, m).

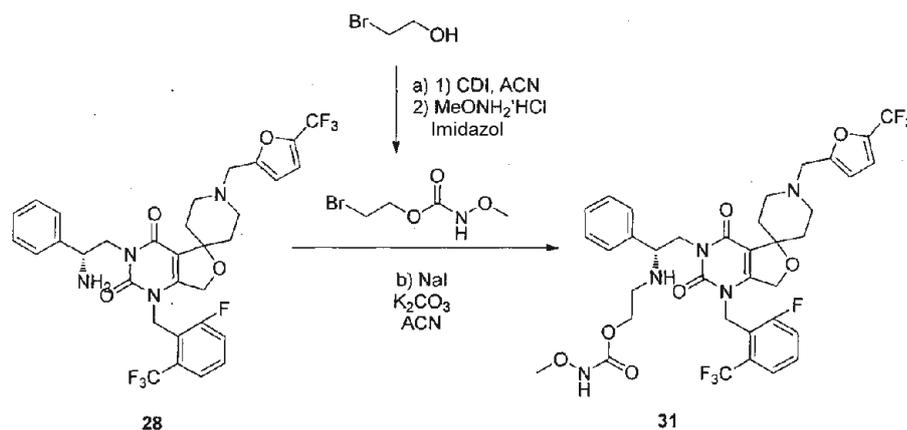
Etapa B. Preparación de (R)-3-(2-((3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (30)

Se añadió azido tributilestaño (1V) (204 µl, 0,74 mmol) a una solución preparada añadiendo (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletíl)amino)butanonitrilo (29) (135,5 mg, 0,185 mmol), preparado en la Etapa A, a tolueno (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se agitó durante 23 h a 120 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NH₄Cl y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/99~1/9) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (58,3 mg, rendimiento: 40 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,46 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (dt, 3H), 2,31 (ddd, 5H), 2,05 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,48 (d, 1H).

EM(IEN) m/z 777,6(MH⁺)

Ejemplo 6 : Síntesis de metoxicarbamato de (R)-2-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletíl)amino)etilo (31)



Etapa A. Preparación de metoxicarbamato de 2-bromoetilo

Se añadió CDI (3,43 g, 21,15 mmol) a una solución preparada añadiendo 2-bromoetanol (1 ml, 14,1 mmol) a ACN (79,5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, se añadieron HCl de metoxiamina (5,89 g, 70,5 mmol) e imidazol (3,84 g, 56,4 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 6 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró, se añadió con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/9 ~2/3) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,64 g, rendimiento: 95 %).

Etapa B. Preparación de metoxicarbamato de (R)-2-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletíl)amino)etilo (31)

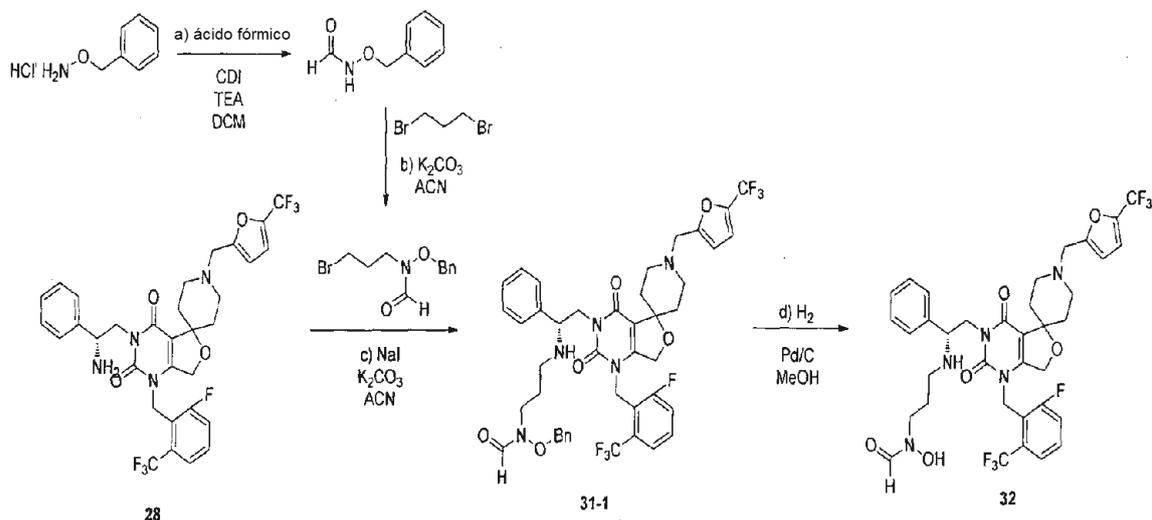
Una solución preparada añadiendo (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (28) (493,3 mg, 0,74 mmol) a ACN (4,5 ml) se añadió con metoxicarbamato de 2-bromoetilo (267,3 mg, 1,35 mmol) preparado en la Etapa A, yoduro sódico (202,3 mg, 1,35 mmol) y K₂CO₃ (186,6 mg, 1,35 mmol), seguido de agitación durante 14 h a 100 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl a la mezcla y la solución resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (72,8 mg, rendimiento: 12 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (d, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 4,00 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (d, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,79 (d, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 3H), 1,57 (d, 3H).

EM(IEN) m/z 784,6(MH⁺).

Ejemplo 7: Síntesis de (R)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)propil)-N-hidroxiformamida (32)

5



Etapa A. Preparación de N-(benciloxi)formamida

- 10 Una solución preparada añadiendo ácido fórmico (0,24 ml, 6,26 mmol) a DCM (18,9 ml) se añadió con CDI (1,01 g, 6,26 mmol), seguido de agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron HCl de O-bencilhidroxiamina (1 g, 6,26 mmol), TEA (0,87 ml, 6,26 mmol) y DCM (2 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 3,5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de un líquido transparente (628,8 mg, rendimiento: 66 %).
- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (s, 5H), 4,96 - 4,85 (s, 2H).

Etapa B. Preparación de N-(benciloxi)-N-(3-bromopropil)formamida

- 20 Una solución preparada añadiendo 1,3-dibromopropano (0,635 ml, 6,26 mmol) a ACN (13,6 ml) se añadió con K₂CO₃ (649,6 mg, 4,7 mmol), seguido de agitación. Se añadieron lentamente N-(benciloxi)formamida (473,7 mg, 3,13 mmol), obtenida en la Etapa A, y ACN (2 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 14 h a 60 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) a la solución de reacción y la solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (EA/hexano = 0/100~1/4) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente (303,8 mg, rendimiento: 36 %).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,37 (d, 5H), 4,89 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,26 - 2,05 (m, 2H).

Etapa C. Preparación de (R)-N-(benciloxi)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)propil)formamida (31-1)

30

El procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 se repitió usando (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (28) (620 mg, 0,93 mmol) y N-(benciloxi)-N-(3-bromopropil)formamida preparada en la Etapa B (303,8 mg, 1,12 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (31) (165,9 mg, rendimiento: 21 %).

35

Etapa D. Preparación de (R)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)propil)-N-hidroxiformamida (32)

40

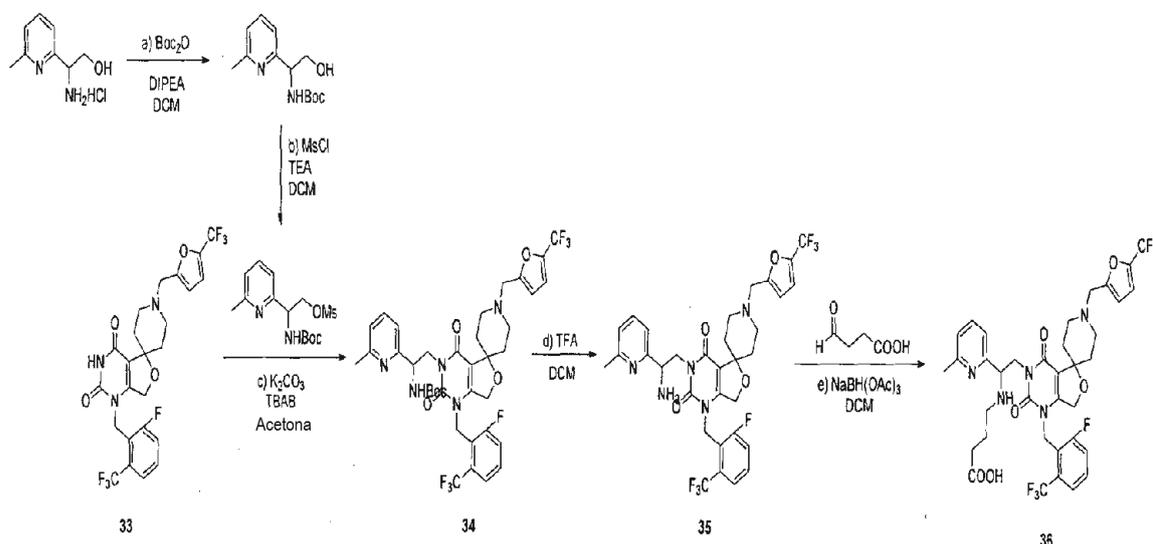
Una solución preparada añadiendo (R)-N-(benciloxi)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)propil)formamida (31-1) (165,9 mg, 0,19 mmol) preparada en la Etapa C a MeOH (1 ml) se añadió con Pd al 10 %/C (tipo degussa, 332,2 mg, 20 %p) y se sometió a burbujeo de gas de hidrógeno. Un globo cargado con gas de hidrógeno se acopló al recipiente y la solución se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/49 ~ 3/7) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (32) (38,3 mg, rendimiento: 26 %).

45

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (t, 3H), 7,29 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,15 (dd,

2H), 4,89 (dd, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,41 - 3,24 (m, 1H), 2,79 (d, 2H), 2,63 - 2,49 (m, 1H), 2,47 - 2,22 (m, 4H), 2,03 (d, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,67 (d, 2H).

5 Ejemplo 8: Síntesis de ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)amino)butanoico (36)



Etapa A. Preparación de (2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

10 Una solución preparada añadiendo clorhidrato de 2-amino-2-(6-metil(2-piridil)etan-1-ol (200 mg, 1,06 mmol) a DCM (3,53 ml) se añadió con DIPEA (0,37 ml, 2,12 mmol) y se agitó, seguido de adición de Boc-anhídrido (255,3 mg, 1,17 mmol) a la misma. La mezcla resultante se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió con agua destilada (5 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (acetato de etilo/hexano = 1/9~2/3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (205,3 mg, rendimiento: 77 %).
 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,58 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B. Preparación de metanosulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(6-metilpiridin-2-il)etilo

20 Una solución preparada añadiendo (2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (205,3 mg, 0,81 mmol) obtenido en la Etapa A a DCM (2,7 ml) se añadió con TEA (0,13 ml, 0,97 mmol) y se agitó, seguido de adición de MsCl (68,9 μl, 0,89 mmol) a la misma y agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente (279,6 mg, rendimiento: 104 %).
 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapa C. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (34)

30 El procedimiento del Ejemplo 3 para preparar el compuesto 23 (Etapa I del Ejemplo 3) se repitió usando 1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (33) (100 mg, 0,18 mmol) preparada en la Etapa B para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (137,2 mg, rendimiento: 97 %).

Etapa D. Preparación de 3-(2-amino-2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (35)

40 El procedimiento del Ejemplo 3 para preparar el compuesto 26 (Etapa L del Ejemplo 3) se repitió usando (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (34) (137,2 mg, 0,175 mmol) preparado en la Etapa C para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (75,3 mg, rendimiento: 63 %).

Etapa E. Preparación de ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)amino)butanoico (36)

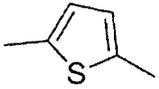
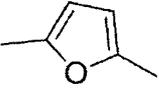
El procedimiento del Ejemplo 2 para preparar el compuesto 10 (Método 1 del Ejemplo 2) se repitió usando 3-(2-amino-2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (35) (65,6 mg, 0,096 mmol) preparada en la Etapa D para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (46,0 mg, rendimiento: 62 %).

5 EM(IEN) m/z 768,4 (MH⁺).

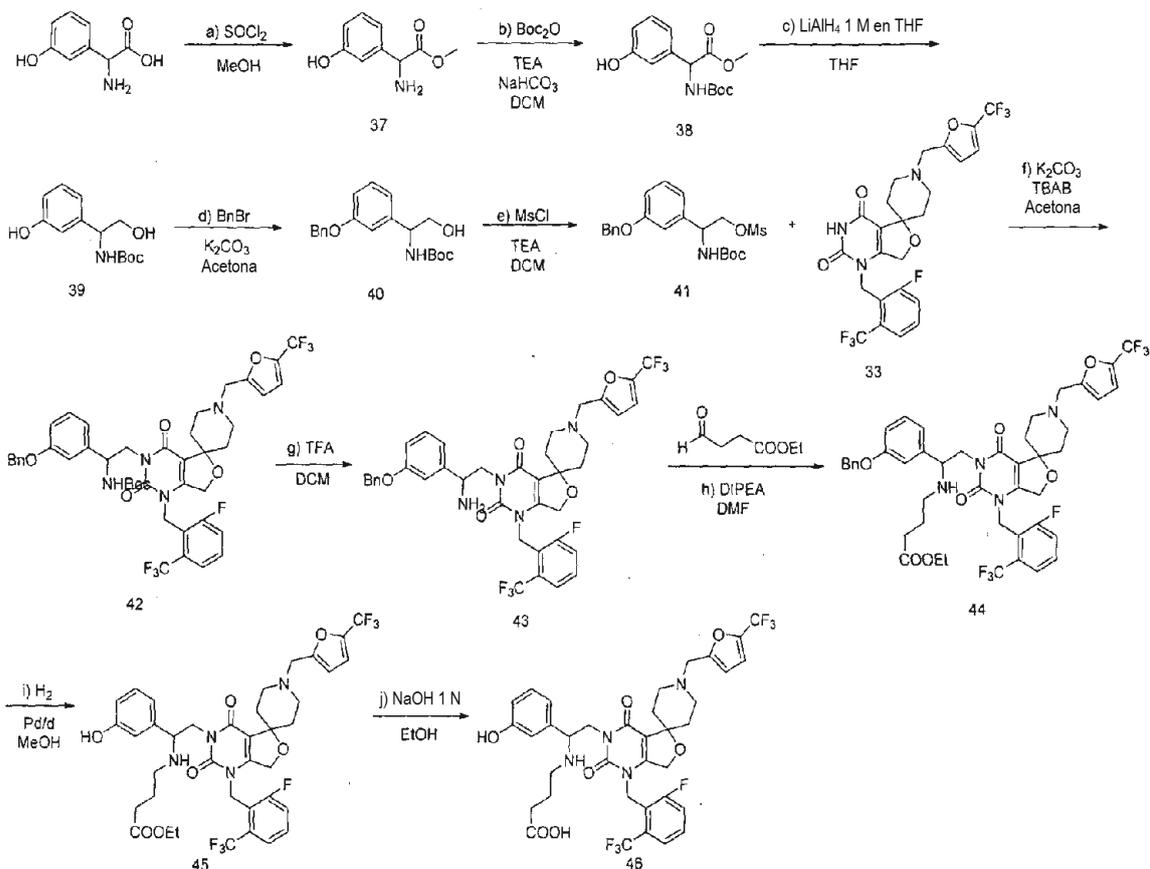
Ejemplos 8-1 y 8-2

10 Los compuestos de los Ejemplos 8-1 y 8-2 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 8, excepto porque se usó cada compuesto que comprende el R₁₀ correspondiente mostrado en la Tabla 5 siguiente en lugar de clorhidrato de 2-amino-2-(6-metil(2-piridil)jetan-1-ol.

[Tabla 5]

Ejemplo	-R ₁₀	P.M.	Masa
8-1		772,73	773,0
8-2		756,66	757,0

15 Ejemplo 9: Síntesis de ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxifenil)etil)amino)butanoico (46)



Etapas A y B. Preparación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (38)

- 5 Una solución preparada añadiendo DL-3-hidroxifenilglicina (1 g, 5,98 mmol) a MeOH (12 ml) se añadió con cloruro de tionilo (0,52 ml, 7,18 mmol), seguido de agitación durante 2 h a 80 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se diluyó con DCM (15 ml), se añadió con NaHCO₃ (753 mg, 8,97 mmol) y TEA (0,92 ml, 6,58 mmol) y se agitó, seguido de adición de Boc₂O (1,44 g, 6,58 mmol) a la misma y agitación durante 21 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (1,4 g, rendimiento: 83 %).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,33 - 5,20 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,45 (d, 9H).

15 Etapa C. Preparación de (2-hidroxi-1-(3-hidroxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (39)

- Una solución preparada añadiendo 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (38) (1,4 g, 4,98 mmol) obtenido anteriormente a THF (12 ml) se enfrió en un baño de hielo y se le añadió lentamente LAH 1 M (hidruro de litio y aluminio) en THF (4,98 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y después se le añadió lentamente una solución saturada de NH₄Cl hasta que no se desprendió más gas. La solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se añadió con HCl 2 N para ajustar el pH a 1 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,29 g, rendimiento: 102 %).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa D. Preparación de (1-(3-(benciloxi)fenil)-2-hidroxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (40)

- 30 Una solución preparada añadiendo (2-hidroxi-1-(3-hidroxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,97 mmol) obtenido en la Etapa C a acetona (19,7 ml) se añadió con K₂CO₃ (407,7 mg, 2,95 mmol), seguido de agitación. Se le añadió bromuro de bencilo (0,23 ml, 1,97 mmol), seguido de agitación durante 19 h a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 60 °C, se agitó durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró, se lavó con acetona, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (225,1 mg, rendimiento: 33,3 %).
 35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 2,19 (d, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa E. Preparación de metanosulfonato de 2-(3-(benciloxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etilo (41)

5 El procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 4 se repitió usando (1-(3-(benciloxi)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (40) (112,5 mg, 0,33 mmol) preparado en la Etapa D para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto.

10 Etapa F. Preparación de (1-(3-(benciloxi)fenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (42)

15 El procedimiento de la Etapa I del Ejemplo 3 se repitió usando metanosulfonato de 2-(3-(benciloxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etilo (41) (120,4 mg, 0,22 mmol) preparado en la Etapa E para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (158 mg, rendimiento: 82 %).

Etapa G. Preparación de 3-(2-amino-2-(3-(benciloxi)fenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (43)

20 El procedimiento de la Etapa L del Ejemplo 3 se repitió usando (1-(3-(benciloxi)fenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (42) (158,2 mg, 0,18 mmol) preparado en la Etapa F para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (99,1 mg, rendimiento: 71 %).

25 Etapa H. Preparación de 4-((1-(3-(benciloxi)fenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)amino)butanoato de etilo (44)

30 El procedimiento de la Etapa A en el Método 2 del Ejemplo 2 se repitió usando 3-(2-amino-2-(3-(benciloxi)fenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (45) (50,1 mg, 0,065 mmol) preparada en la Etapa G para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (33,0 mg, rendimiento: 57 %).

35 Etapa I. Preparación de 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxifenil)etil)amino)butanoato de etilo (45)

40 Una solución preparada añadiendo 4-((1-(3-(benciloxi)fenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)amino)-butanoato de etilo (44) (33,0 mg, 0,037 mmol), preparado en la Etapa H, a metanol (1 ml) se añadió con Pd/C (tipo degussa, 4,95 mg, 15 %p) y se sometió a burbujeo de gas de hidrógeno durante 10 min. Un globo cargado con gas de hidrógeno se acopló al recipiente y la solución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/99~1/19) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (25,3 mg, rendimiento: 86 %).

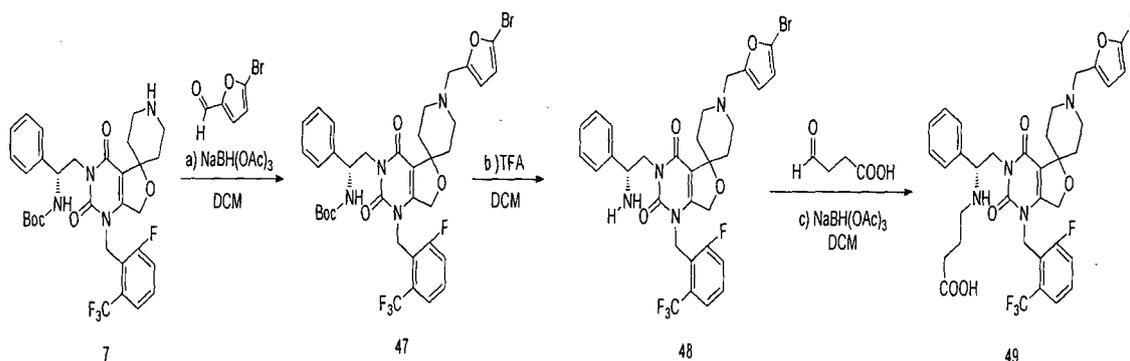
45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,75 - 6,65 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,53 - 2,29 (m, 6H), 2,25 (t, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Etapa J. Preparación de ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxifenil)etil)amino)butanoico (46)

50 El procedimiento de la Etapa B en el Método 2 del Ejemplo 2 se repitió usando 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxifenil)etil)amino)butanoato de etilo (25,3 mg, 0,032 mmol) preparado en la Etapa I para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (14,3 mg, rendimiento: 58 %).

55 EM(IEN) *m/z* 769,2 (MH⁺).

Ejemplo 10: Síntesis de ácido (R)-4-((2-(1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (49)



Etapa A. Preparación de (2-(1'-(5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (47)

5 Una solución preparada añadiendo (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) a MeOH (1 ml) se añadió secuencialmente con 5-bromo-2-furaldehído y NaBH(OAc)₃, seguido de agitación durante 15 h a temperatura ambiente. La solución
 10 resultante se concentró, se añadió con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (metanol/DCM = 1/191~1/24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color rojizo-blanco claro (62,5 mg, rendimiento: 50 %).
 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,80 (d, 2H), 2,39 (t, 4H), 1,55 (d, 3H), 1,37 (s, 9H).

Etapa B. Preparación de (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (48)

20 El procedimiento del Ejemplo 3 para preparar el compuesto 26 se repitió usando (2-(1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-terc-butilo (47) (62,5 mg, 0,08 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (34,8 mg, rendimiento: 64,2 %).

Etapa C. Preparación de ácido (R)-4-((2-(1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico (49)

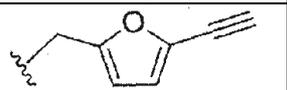
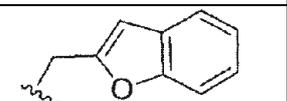
El procedimiento del Ejemplo 2 para preparar el compuesto 10 (Método 1 del Ejemplo 2) se repitió usando (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1'-((5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (48) (34,8 mg, 0,051 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de una
 30 espuma de color blanco (16,4 mg, rendimiento: 42 %).
 EM(IEN) m/z 763,1(MH⁺)

Ejemplos 10-1 y 10-2

35 Los compuestos de los Ejemplos 10-1 y 10-2 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 10 excepto porque se usó cada compuesto de aldehído que comprende el grupo R₄ correspondiente mostrado en la Tabla 6 siguiente en lugar de 5-bromo-2-furaldehído.

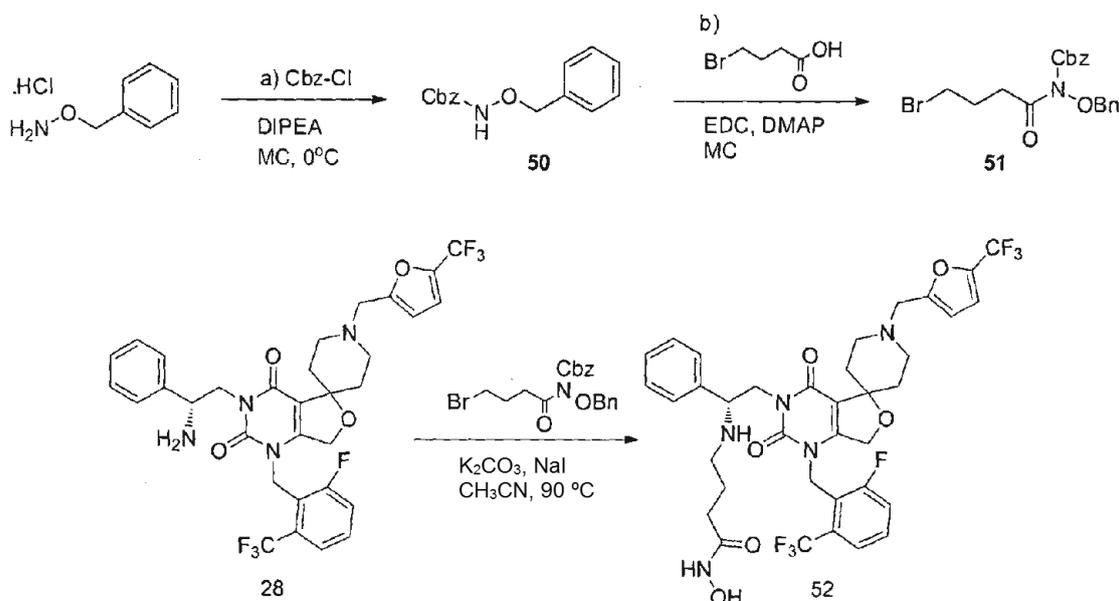
40

[Tabla 6]

Ejemplo	-R ₄	PM.	Masa
10-1		708,70	709,1
10-2		734,74	735,3

Ejemplo 11: Síntesis de (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)-N-hidroxitbutanamida (52)

5



Etapa A. Preparación de éster bencilico del ácido benciloxil carbámico (50)

Una solución preparada añadiendo clorhidrato de O-bencil-hidroxilamina (1,0 g, 6,27 mmol) y DIPEA (2,7 ml, 15,7 mmol) a CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió con cloroformiato de bencilo (1,0 ml, 7,52 mol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un líquido (1,93 g, rendimiento: >100 %).

15

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,29-7,41 (10H, m).

Etapa B. Preparación de éster bencilico del ácido N-(benciloxil)-(4-bromo-butanoil)-carbámico (51)

Una solución preparada añadiendo éster bencilico del ácido benciloxil carbámico (50) (463 mg, 1,80 mmol) obtenido en la Etapa A, ácido 4-bromobutanoico (300 mg, 1,80 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 22 mg, 0,18 mmol) a CH₂Cl₂ (12 ml) se añadió con EDC (345 mg, 1,80 mmol). La solución resultante se agitó durante 2,5 días, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un líquido (250,6 mg, rendimiento: 34 %).

25

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (2H, m), 2,97 (2H, t), 3,48 (2H, t), 4,91 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,29-7,41 (10H, m).

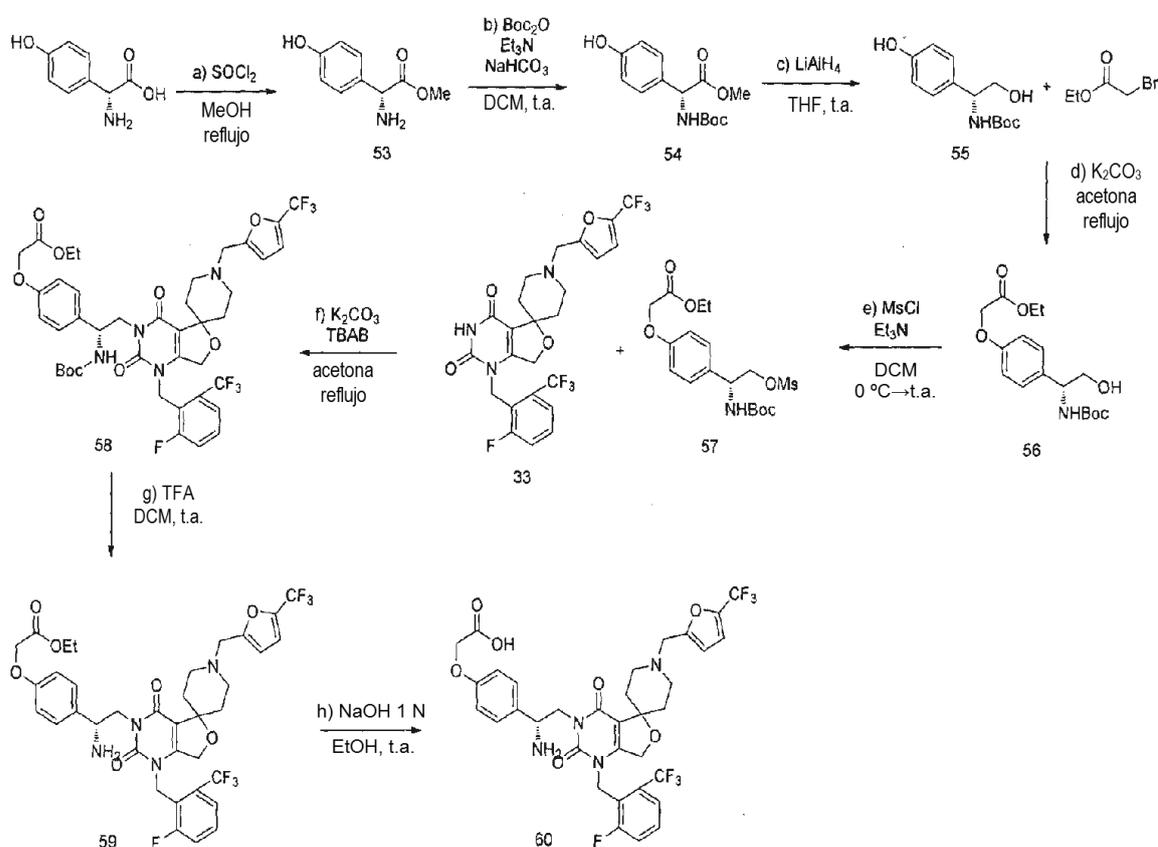
Etapa C. Preparación de (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-

til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-(3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)-N-hidroxibutanamida (52)

Se disolvió éster bencílico del ácido N-(benciloxil)-(4-bromo-butanoil)-carbámico (51) (148,2 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) y después se le añadieron en secuencia NaI (82,4 mg, 0,55 mmol), K₂CO₃ (76,0 mg, 0,55 mmol) y éster bencílico del ácido N-(benciloxil)-(4-bromobutanoil)-carbámico (108,4 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó en condición de reflujo durante 17 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 98/2-95/5), y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (57,2 mg, rendimiento: 34 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38-1,51(4H, m), 1,77(1H, s a), 2,03(2H, m), 2,06-2,70(7H, m), 2,73(2H, m), 3,58(2H, s), 4,13(2H, m), 4,22(1H, dd), 4,60(2H, s), 5,09(2H, m), 5,20(1H, m), 6,26(1H, d), 6,71(1H, d), 7,25-7,42(7H, m), 7,53(1H, d).

15 Ejemplo 12: Síntesis de ácido (R)-2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético (60)



20 Etapas A. Preparación de 2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de (R)-metilo (53)

Se disolvió ácido (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético (7,10 g, 42,5 mmol) en metanol (85 ml), se agitó durante 10 min en un baño de hielo y se le añadió lentamente cloruro de tionilo (3,72 ml, 51,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (2H, a), 3,53 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,66 (2H, d), 7,12 (2H, d), 9,33 (1H, s).

Etapas B. Preparación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de (R)-metilo (54)

30 Se diluyó 2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de (R)-metilo (53) obtenido en la Etapa A con diclorometano (100 ml) y metanol (3 ml), y se añadió lentamente en secuencia con bicarbonato sódico (5,36 g, 63,8 mmol), trietilamina (6,60 ml, 46,7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,2 g, 46,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura y se añadió lentamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se recrystalizó (Hex:EA = 5:1) y se secó al vacío

para obtener un sólido de color marfil (11,1 g, rendimiento: 93 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 3,70 (3H, s), 5,21-5,57 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,71 (2H, d), 7,16 (2H, d).

Etapa C. Preparación de (2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (55)

5 Se añadió 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de (R)-metilo (54) (2,10 g, 7,47 mol) obtenido en la Etapa B a tetrahidrofurano anhidro (100 ml), y se le añadió lentamente tetrahidruo de litio y aluminio (850 mg, 22,4 mmol) en una pequeña porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se le añadieron en secuencia agua destilada (0,85 ml), una solución acuosa de NaOH 2 N (1,70 ml) y agua
10 destilada (2,55 ml). La solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 99/1~90/10) y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (1,00 g, rendimiento: 53 %).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (9H, s), 3,41-3,43 (2H, m), 4,41 (1H, a), 4,69 (1H, t), 6,67 (2H, d), 7,06 (2H, d), 9,21 (1H, s).

Etapa D. Preparación de 2-(4-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (56)

20 Se añadió (2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (55) (300 mg, 1,18 mmol) obtenido en la Etapa C a acetona (12 ml) y se le añadieron carbonato potásico (246 mg, 1,48 mmol) y bromoacetato de etilo (0,197 ml, 1,78 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar acetona. El residuo se diluyó con diclorometano (15 ml) y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol =
25 99/1~9/1) y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (380 mg, rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,38 (1H, a), 3,81 (2H, s), 4,26 (2H, c), 4,60 (2H, s), 4,72 (1H, s), 5,18 (1H, d), 6,87-6,90 (2H, m), 7,21-7,23 (2H, m).

Etapa E. Preparación de metanosulfonato de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(2-etilacetoxi)fenil)etilo (57)

35 Se añadió 2-(4-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (56) (360 mg, 1,06 mmol) obtenido en la Etapa D a diclorometano (5 ml) y después se le añadieron en secuencia trietilamina (177 µl, 1,17 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (91 µl, 1,27 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F. Preparación de 2-(4-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il]etil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (58)

45 Se suspendieron metanosulfonato de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(2-etilacetoxi)fenil)etilo (57) (en bruto, 1,06 mmol) obtenido en la Etapa E, 1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (33) (387 mg, 0,707 mmol), carbonato potásico (293 mg, 2,12 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (23 mg, 0,071 mmol) en acetona (10 ml), se calentaron a 70 °C y se agitaron durante 15 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para retirar acetona y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La solución resultante se lavó una vez con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1~1/1) y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (480 mg, rendimiento: 78 %).

50 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t), 1,34 (9H, s), 1,53-1,59 (2H, m), 2,34-2,43 (4H, m), 2,76-2,80 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,97 (1H, d), 4,24 (1H, c), 4,57 (2H, s), 4,64-4,72 (2H, m), 4,93-4,97 (1H, m), 5,03 (1H, d), 5,22 (1H, d), 5,60 (1H, d), 6,28 (1H, d), 6,71 (1H, d), 6,83-6,86 (2H, m), 7,24-7,28 (3H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d).

Etapa G. Preparación de 2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il]etil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (59)

60 Se añadió 2-(4-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il]etil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (58) (470 mg, 0,541 mmol) obtenido en la Etapa F a diclorometano (8 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl 0,5 N y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por MPLC (eluyente: diclorometano/metanol = 99/1~9/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (360 mg, rendimiento: 87 %).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, t), 1,52-1,60 (4H, m), 2,32-2,43 (4H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,01 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 4,25-4,31 (3H, m), 4,60 (2H, s), 4,65-4,71 (2H, m), 5,10-5,16 (2H, m), 6,29 (1H, d), 6,71-6,72 (1H, m), 6,84-6,87 (2H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,56 (1H, d).

5 Etapa H. Preparación de ácido (R)-2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético (60)

Se añadió 2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acetato de (R)-etilo (59) (100 mg, 0,130 mmol) obtenido en la Etapa G a etanol (0,39 ml) junto con una solución acuosa 1 N de NaOH (0,39 ml, 0,39 mmol), seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó usando una solución acuosa de HCl 1 N (0,3 ml) y se concentró a presión reducida para retirar etanol de la misma. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (70 mg, rendimiento: 73 %).

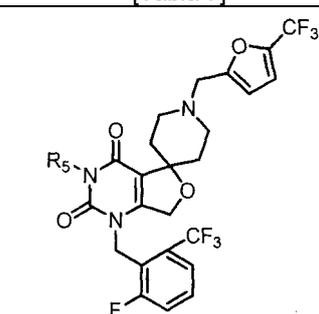
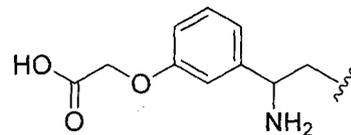
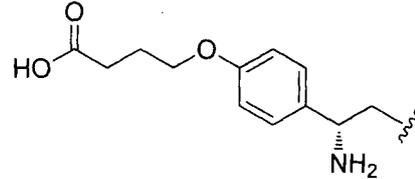
15 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,52 (2H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,24-2,29 (2H, m), 2,68-2,70 (2H, m), 3,36 (2H, a), 3,57-3,63 (2H, m), 3,92 (2H, d), 4,13 (1H, t), 4,30 (2H, s), 4,87-4,92 (2H, m), 4,95-5,01 (2H, m), 6,54 (1H, d), 6,71 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,15-7,16 (1H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m).

20 EM (IEN) m/z 741,2 (MH^+).

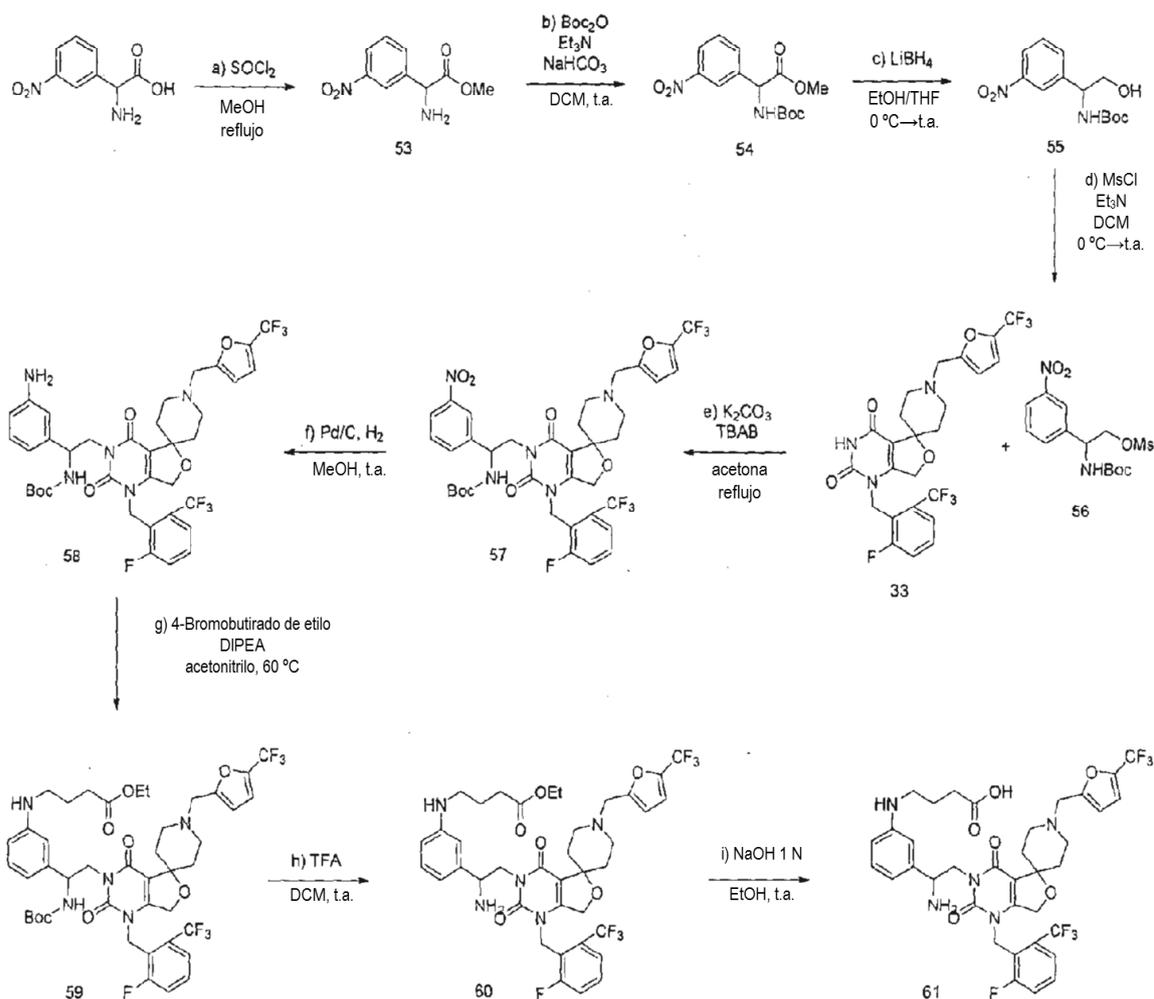
Ejemplos 12-1 a 12-3

Los compuestos de los Ejemplos 12-1 a 12-3 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 anterior, excepto porque se usó cada compuesto que comprende el grupo R_5 correspondiente mostrado en la Tabla 7 siguiente en lugar de metanosulfonato de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(2-etilacetoxi)fenil)etilo en la Etapa F del Ejemplo 12.

[Tabla 7]

Ejemplo	$-\text{R}_5$	P.M.	Masa
12-1		768,7	769,3
12-2		740,6	741,3
12-3		768,7	769,1

30 Ejemplo 13: Síntesis de ácido 3-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)propanoico (61)



Etapa A. Preparación de 2-amino-2-(3-nitrofenil)acetato de metilo (53)

- 5 Se añadió ácido 2-amino-2-(3-nitrofenil)acético (1,50 g, 7,65 mmol) a metanol (8 ml) y se agitó durante 10 min en un baño de hielo, seguido de adición lenta de cloruro de tionilo (0,91 ml, 12,5 mmol) al mismo a la misma temperatura. La solución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa B. Preparación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)acetato de metilo (54)

- 15 Se diluyó 2-amino-2-(3-nitrofenil)acetato de metilo (53) (en bruto, 7,65 mmol) obtenido en la Etapa A con diclorometano (20 ml) y después se le añadieron lentamente en secuencia bicarbonato sódico (964 mg, 11,5 mmol), trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,34 g, 15,3 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 90/10~75/25) y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (830 mg, rendimiento: 35 %).

20

Etapa C. Preparación de (2-hidroxi-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (55)

- 25 Se añadió 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)acetato de metilo (54) (830 mg, 2,67 mmol) obtenido en la Etapa B a tetrahidrofurano anhidro (100 ml), se agitó durante 10 min en un baño de hielo y después se le añadió lentamente en una pequeña porción tetrahidruro de litio y boro (LiBH_4 , 850 mg, 22,4 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura, se enfrió en un baño de hielo y se añadió con una solución saturada de cloruro de amonio.

- 30 La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró

y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 99/1~95/5) y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (470 mg, rendimiento: 62 %).

5 Etapa D. Preparación de metanosulfonato de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)etilo (56)

Se añadió (2-hidroxi-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (55) (460 mg, 1,63 mmol) obtenido en la Etapa C anterior a diclorometano (5 ml), y después se le añadieron en secuencia trietilamina (271 µl, 2,00 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (139 µl, 1,79 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura y a una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió la misma. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa E. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (57)

Se suspendieron metanosulfonato de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)etilo (56) (en bruto, 1,63 mmol) obtenido en la Etapa D, 1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona (33) (595 mg, 1,08 mmol), carbonato potásico (450 mg, 3,26 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (35 mg, 0,11 mmol) en acetona (25 ml), se calentó a 70 °C y se agitó durante 15 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para retirar acetona y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución resultante se lavó una vez con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1~1/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (680 mg, rendimiento: 78 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 1,53-1,63 (2H, m), 2,36-2,40 (4H, m), 2,78-2,81 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,04-4,07 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,66-4,74 (2H, m), 5,03-5,27 (2H, m), 5,99 (1G, d), 6,30 (1H, d), 6,72-6,73 (1H, m), 6,69-6,76 (3H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,72-7,74 (1H, m), 8,11-8,12 (1H, m), 8,20-8,21 (1H, m).

25 Etapa F. Preparación de (1-(3-aminofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (58)

35 Se disolvió (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (57) (660 mg, 0,813 mmol) obtenido en la Etapa E en metanol (8 ml) y se añadió con Pd/C (70 mg, 10 %p/p). La mezcla se cargó con gas de hidrógeno y se agitó durante 15 h. La solución resultante se filtró usando una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (430 mg, rendimiento: 68 %).

40 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (9H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 2,36-2,46 (4H, m), 2,78-2,82 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,66 (2H, a), 3,98-4,01 (1H, m), 4,23-4,25 (1H, m), 4,65-4,74 (2H, m), 4,90-5,55 (4H, m), 6,30 (1H, d), 6,56-6,58 (1H, m), 6,69-6,76 (3H, m), 7,11 (1H, t), 7,26-7,29 (2H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m).

45 Etapa G. Preparación de 4-((3-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)butanoato de etilo (59)

50 Se añadió (1-(3-aminofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (58) (100 mg, 0,128 mmol) obtenido en la Etapa F a acetonitrilo (3,0 ml) junto con 4-bromobutirato de etilo (20 µl, 0,141 mmol) y diisopropiletilamina (45 µl, 0,256 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 48 h. Se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por MPLC (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1~1/99), y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (33 mg, rendimiento: 29 %).

55 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t), 1,52-1,60 (4H, m), 2,32-2,43 (4H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,01 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 4,25-4,31 (3H, m), 4,60 (2H, s), 4,65-4,71 (2H, m), 5,10-5,16 (2H, m), 6,29 (1H, d), 6,71-6,72 (1H, m), 6,84-6,87 (2H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,56 (1H, d).

60 Etapa H. Preparación de 4-((3-(1-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)butanoato de etilo (60)

65 Se añadió 4-((3-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)butanoato de etilo (59) (30 mg, 0,038 mmol) obtenido en la Etapa G a diclorometano (1 ml) junto con ácido trifluoroacético (100 µl),

seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por MPLC (eluyente: diclorometano/metanol = 99/1~9/1) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (22 mg, rendimiento: 73 %).

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, t), 1,57-1,59 (2H, m), 1,86-1,94 (3H, m), 2,37-2,41 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,15 (2H, t), 4,26-4,30 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 5,07-5,20 (2H, m), 6,34 (1H, s), 4,48-4,49 (1H, m), 6,67-6,72 (3H, m), 7,11 (1H, t), 7,27-7,29 (1H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,53-7,54 (1H, d).

10 Etapa I. Preparación de ácido 4-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il]etil)fenil)amino)butanoico (61)

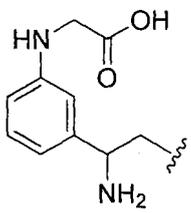
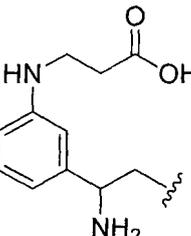
Se añadió 4-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin-1-3(2H,4H,7H)-il]etil)fenil)amino)butanoato de etilo (60) (20 mg, 0,025 mmol) obtenido en la Etapa H a etanol (1,0 ml) junto con una solución acuosa de NaOH 1 N (75 µl, 0,075 mmol), seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó añadiendo una solución acuosa de HCl 1 N y se concentró a presión reducida para retirar etanol. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por MPLC (eluyente: diclorometano/metanol = 80/20~70/30) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (10 mg, rendimiento: 52 %).

20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,43-1,50 (2H, m), 1,67-1,72 (2H, m), 1,87-2,27 (6H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,68-3,90 (3H, m), 4,86 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,33-6,37 (2H, m), 6,44-6,45 (1H, m), 6,51 (1H, d), 6,91 (1H, t), 7,12-7,13 (1H, m), 7,49-7,61 (3H, m).
EM (IEN) *m/z* 768,2 (MH⁺).

25 Ejemplos 13-1 y 13-2

Los compuestos de los Ejemplos 13-1 y 13-2 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 13, excepto porque se usó 2-bromoacetato de etilo y 3-bromopropanoato de etilo, respectivamente, para introducir el grupo R₅ correspondiente mostrado en la Tabla 8 siguiente, en lugar de 4-bromobutirato de etilo en la Etapa G del Ejemplo 13.

[Tabla 8]

Ejemplo	-R ₅	P.M.	Masa
13-1		739,2	740,1
13-2		753,3	754,2

Ejemplos 13-3 a 13-8

35 Los compuestos de los Ejemplos 13-3 y 13-4 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en la Etapa H del

Ejemplo 13 mediante una reacción de desprotección, excepto porque se usaron los compuestos 57 y 58, respectivamente, y cada compuesto que comprende el resto correspondiente mostrado en la Tabla 9 siguiente.

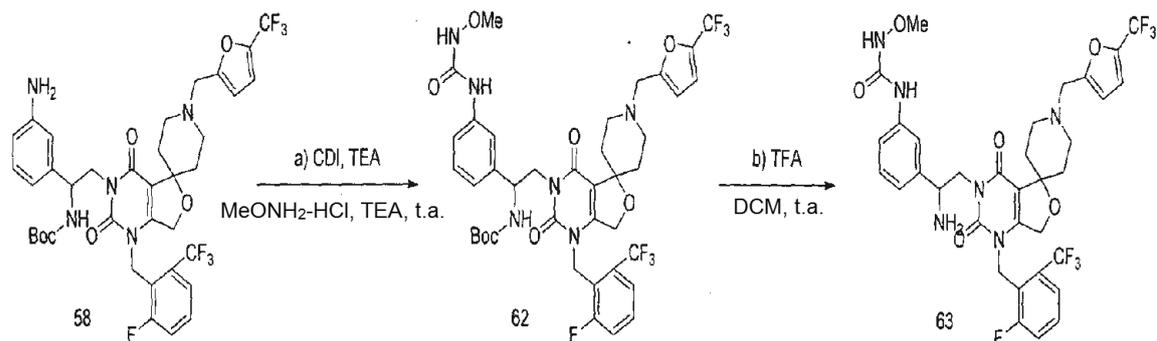
5 También, los compuestos de los Ejemplos 13-5 a 13-8 se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 13 para preparar los compuestos 57 y 58, excepto porque se usó ácido 2-amino-2-(2-nitrofenil)acético y ácido 2-amino-2-(4-nitrofenil)acético en lugar de ácido 2-amino-2-(3-nitrofenil)acético como material de partida del Ejemplo 13, seguido de la misma reacción de desprotección que se ha descrito en la Etapa H del Ejemplo 13.

[Tabla 9]

Ejemplo	-R ₅	P.M.	Masa
13-3		711,6	712,3
13-4		681,6	682,3
13-5		711,6	712,5
13-6		681,6	682,2
13-7		711,5	712,2
13-8		681,6	681,9

10

Ejemplo 14: Síntesis de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (63)



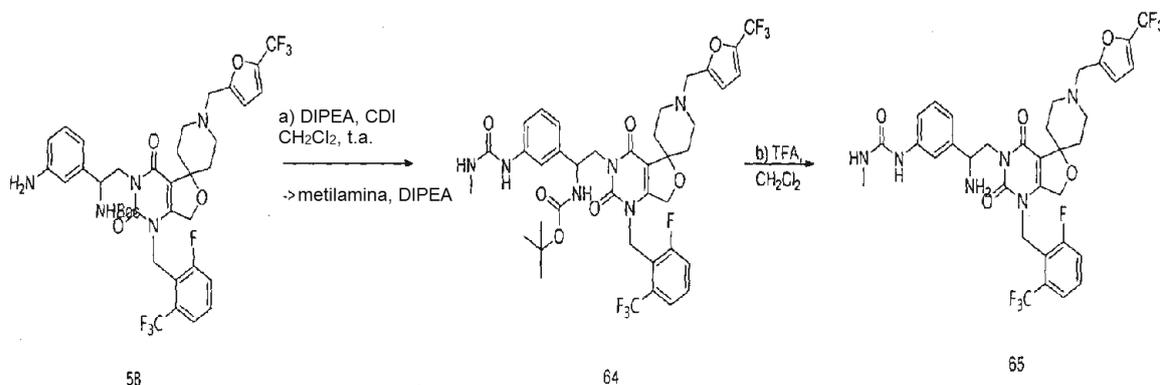
5 Etapa A. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (62)

Se añadió (1-(3-aminofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (58) (158 mg, 0,202 mmol) obtenido en el Ejemplo 13 a diclorometano (3 ml), se agitó durante 10 min en un baño de hielo y se añadió con CDI (66 mg, 0,404 mmol) y trietilamina (56 μ l, 0,404 mmol) a la misma temperatura. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. La solución de reacción se agitó durante 10 min en un baño de hielo de nuevo, se añadió con MeONH₂-HCl (169 mg, 2,02 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,02 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por MPLC (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 75/15~10/90) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (122 mg, rendimiento: 71 %).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (1H, d), 7,59 - 7,52 (2H, m), 7,47 (1H, dd), 7,33 - 7,25 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,11 - 7,09 (2H, t), 6,72 (1H, dd), 6,29 (1H, d), 5,72 - 4,94 (3H, m), 4,76 - 4,64 (2H, m), 4,33 - 4,25 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,62 (2H, s), 2,80 (2H, d), 2,40 (4H, d), 1,58 (2H, t), 1,37 - 1,24 (9H, m).

20 Etapa B. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (63)

25 El procedimiento de la Etapa H del Ejemplo 13 se repitió excepto porque se usó (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (62) (122 mg, 0,142 mmol) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color marfil (87 mg, rendimiento: 81 %).
 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,54 (3H, m), 7,49 - 7,42 (1H, m), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,14 - 7,10 (2H, m), 6,72 (1H, dd), 6,28 (1H, d), 5,13 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,34 (1H, dd), 4,20 - 4,12 (1H, m), 4,04 (1H, dd), 3,80 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,49 (1H, s), 2,77 (2H, d), 2,48 - 2,26 (4H, m), 1,74 - 1,41 (3H, m).

35 Ejemplo 15: Síntesis de 1-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)-3-metilurea (65)



Etapa A. Preparación de (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metilureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (64)

Una solución preparada añadiendo (1-(3-aminofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (58) (33 mg, 0,0512 mmol) y DIPEA (18 μ l, 0,102 mmol) a CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió con CDI (17 mg, 0,102 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se le añadieron

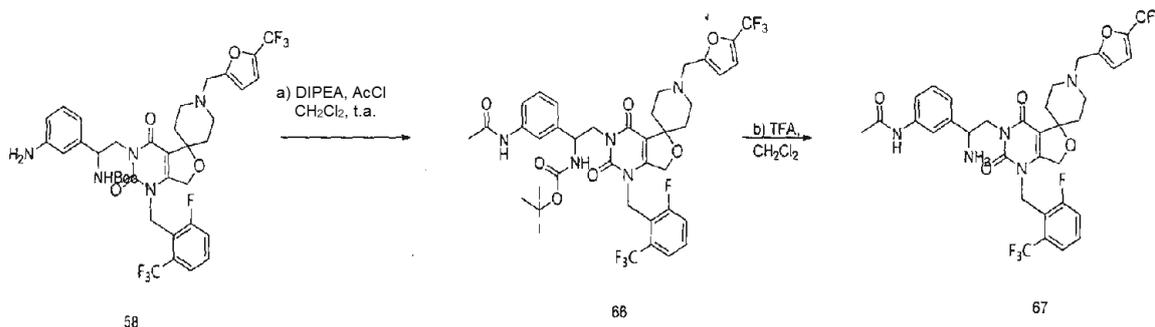
5 N-metilamina 2 M disuelta en THF (0,1 ml, 0,204 mmol) y DIPEA (36 μ l, 0,204 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se le añadió N-metilamina 2 M disuelta en THF (0,2 ml, 0,408 mmol), seguido de agitación durante 1 h. La solución de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó por MPLC (eluyente: diclorometano/metanol = 98/2~97/3) y se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco

10 (21,5 mg, rendimiento: 50 %).
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55(d, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,97(d, 1H), 6,77(s a, 1H), 6,72(dd, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78(d, 1H), 5,24-5,03(dd, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,69(dd, 2H), 4,27(t, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,00(dd, 1H), 3,61(s, 2H), 2,77 (m, 5H), 2,42-2,28 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 9H).

15 Etapa B. Preparación de 1-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)-3-metilurea (65)

Se añadió (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metilureido)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (64) (21,5 mg, 0,0291 mmol) obtenido en la Etapa B anterior a diclorometano (0,7 ml) junto con ácido trifluoroacético (0,07 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 (ac.) y se extrajo con diclorometano. La solución resultante se concentró y se purificó por MPLC (metanol al 10 %/diclorometano) para obtener una espuma amorfa de color blanco (10 mg, rendimiento: 47 %).
EM (IEN) m/z 739,40 (MH^+).

25 Ejemplo 16 : Síntesis de N-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)acetamida (67)



30 Etapa A. Preparación de (1-(3-acetamidofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (66)

35 Una solución preparada añadiendo (1-(3-aminofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (58) (30 mg, 0,0383 mmol) y DIPEA (36 μ l, 0,204 mmol) a CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió con cloruro de acetilo (5,4 μ l, 0,0768 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC (eluyente: diclorometano/metanol = 98/2) y se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco (28 mg, rendimiento: 88 %).

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,27-5,02 (dd, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,75-4,62 (dd, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,45-2,22 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,61-1,52 (t, 2H), 1,36-1,22 (m, 9H).

45 Etapa B. Preparación de N-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)acetamida (67)

50 Se añadió (1-(3-acetamidofenil)-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (66) (28 mg, 0,0339 mmol) obtenido en la Etapa A a diclorometano (0,7 ml) junto con ácido trifluoroacético (0,07 ml), seguido de agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 (ac.) y se extrajo con diclorometano. La solución resultante se concentró y se purificó por MPLC (metanol al 10 %/diclorometano) para obtener una espuma amorfa de color blanco (18 mg, rendimiento: 73 %).

EM (IEN) m/z 724,20 (MH⁺).

Ejemplo de Ensayo 1: ensayo de unión al receptor de membrana de GnRH

5 Se llevó a cabo un ensayo de unión al receptor de membrana de GnRH para los compuestos de la presente invención, empleando un sustrato de membrana (PerkinElmer) aislado de células CHO-K1 (ATCC CCL-61) transfectado de manera estable con un receptor de GnRH.

10 Se inició una reacción mediante la adición de un péptido D-Trp⁶-LHRH marcado con [¹²⁵I] 0,2 nM y el sustrato del receptor de membrana de GnRH a una densidad de 1 µg / 250 µl / pocillo, junto con los compuestos de la invención a diversas concentraciones que varían desde 0,1 nM a 100 nM, a un tampón de unión compuesto de Hepes 25 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, CaCl₂ 1 mM y BSA al 0,5 % (pH 7,4). La mezcla de reacción se incubó a 27 °C durante 1 hora y se sometió a succión al vacío para unirlos a un filtro (Fitermat A, PerkinElmer). El filtro se lavó varias veces con tampón Tris-HCl 50 mM para finalizar la reacción. La unión de los elementos radiactivos al filtro se midió usando MicroBeta2
15 TriLux (PerkinElmer). La velocidad de inhibición de la unión (%) de los compuestos de la invención se analizó basándose en la radiactividad medida y el valor de CI₅₀ se calculó usando un método de regresión no lineal de mínimos cuadrados con Prism (GraphPad, Inc.). Los resultados de la inhibición de la unión a GnRH (%) se muestran a continuación en la Tabla 10.

20 Ejemplo de Ensayo 2: Detección de la expresión génica para evaluar el efecto antagonista sobre el receptor de GnRH

Para la evaluación del efecto antagonista sobre el receptor de GnRH, se empleó una línea celular doblemente transformada, HEK293 (ATCC CRL-1573) que se transforma con el receptor de pcDNA3.1 / GnRH y el promotor pGL4 / NFAT.

25 Para llevar a cabo un ensayo de receptor de GnRH, se diluyó la línea celular HEK293 (ATCC CRL-1573) a una densidad de 3 x 10⁴ células / pocillo en un medio DMEM suplementado con FBS al 10 %, penicilina-estreptomocina al 1 %, y cultivado en placas de 96 pocillos cubiertas de polilisina y con un fondo blanco claro, seguido de la incubación de las células a 37 °C durante 24 horas. A continuación, se cambió el medio con un medio DMEM libre de suero
30 (penicilina-estreptomocina al 1%) y las células se incubaron durante 16 horas adicionales antes de su uso.

Los compuestos de ensayo se añadieron a los pocillos en una cantidad de 1 µM a 0,01 nM, respectivamente, y se incubaron adicionalmente durante 1 h. A continuación, se añadió acetato de leuprolida como un ligando (Sigma) a los pocillos en una cantidad de 1 nM o 20 nM y se sometió a una incubación adicional durante 6 h. Se añadió el reactivo del sistema de ensayo de luciferasa (Promega, Cat. Nº E1500) a los pocillos y se midió la luminiscencia usando un
35 luminómetro (PerkinElmer, VICTOR3™, 1420 Multilabel Counter). El compuesto de fórmula 10b descrito en J. Med. Chem. 2008, 51,7478 se utilizó como compuesto comparativo.

40 Cada muestra se analizó a un nivel de 6 dosis y se calculó la tasa de inhibición de la actividad indicadora de NFAT (%) de los compuestos de la invención de acuerdo con la siguiente ecuación basada en la luminiscencia medida.

[Ecuación]

Inhibición (%) = {1- (control negativo del grupo tratado con el compuesto) / (control positivo – control negativo)} X 100

45 en la que el control positivo es un grupo tratado con GnRH; y el control negativo es el grupo no tratado.

Los resultados de la inhibición de la actividad indicadora de NFAT (%) se muestran en la Tabla 10 a continuación.

[Tabla 10]

Ejemplo Nº	Inhibición de la unión a GnRH (%) a 10nM	Inhibición de la actividad indicadora de NFAT (%) a 100nM
1-2	50,8	No probado
1-3	No probado	15
1-14	96,0	34
1-15	91,3	67
1-19	97,5	89
1-25	91,3	56
1-26	102	22
1-29	104	58
1-42	93,9	82
1-50	96,3	17
1-51	95,6	30
1-63	88,6	18
3-5	101 (a 10nM)	99
13-5	75,6 (a 10nM)	99

Ejemplo N°	Inhibición de la unión a GnRH (%) a 10nM	Inhibición de la actividad indicadora de NFAT (%) a 100nM
13-8	84,7 (a 10nM)	87
36	88 (a 10nM)	88,2 (a 10nM)
63	89,8 (a 10nM)	100
Compuesto comparativo 1*	90 % (a 1nM)	6,2 nM (CI50)

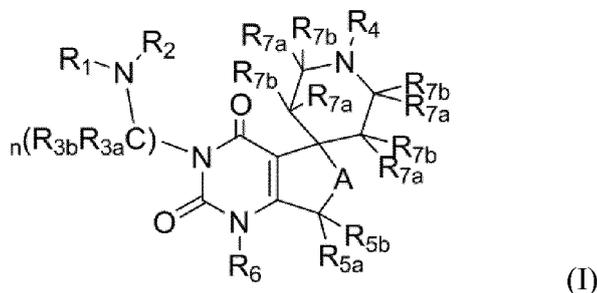
* el compuesto de la fórmula 10b en J. Med. Chem. 2008, 51,7478

Como puede verse en la Tabla 10, los compuestos de la invención inhiben la unión de GnRH al receptor de GnRH y también inhiben la actividad del receptor de NFAT. Además, los compuestos de la invención (Ejemplos 1-15 y 1-19) que comprenden grupo bencilo como sustituyente en el resto de espiropiperidina muestran el efecto inhibitor mejorado comparado con los de los compuestos de la invención que comprenden grupo alquilo (Ejemplos 1-2 y 1-3).

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente del mismo:



5

en la que,

A es CR_{8a}R_{8b}, O, S o NR₉;

10 R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclo (C₁-C₂₀) sustituido, heterocicilil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicilil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, o

15 -(CR_{1a}R_{1b})_s-R₁₂;

R_{3a} y R_{3b}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), alquilamino (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclo (C₁-C₂₀) sustituido, heterocicilil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicilil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, -COOR₁₃ o -CONR₁₃R₁₄;

20 R_{3a} y R_{3b}, junto con el átomo de carbono unido a los mismos, forman un anillo homocíclico, un anillo homocíclico sustituido, un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido; o R_{3a} y un carbono enlazado al mismo, junto con R₁ y un átomo de nitrógeno enlazado al mismo, forman un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido;

25 R₄ es -(CR_{9a}R_{9b})_r-Z-Y;ç

n es un número entero de 2, 3 o 4;

s es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

r es un número entero de 0, 1 o 2;

30 Z representa un enlace directo, o -O-, -S-, -NR₁₁-, -SO-, -SO₂-, -OSO₂-, -SO₂O-, -SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂-, -CO-, -COO-, -OCO-, -CONR₁₁-, -NR₁₁CO-, -NR₁₁CONR_{11a}-, -OCONR₁₁- o -NR₁₁COO-;

35 Y es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

R₆ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

40 R₉ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀) o acilo (C₁-C₁₀);

R₁₂ es -CO₂R₁₃ o -COOH;

45 R_{1a} y R_{1b}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, acilo (C₁-C₁₀), hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), alquilamino (C₁-C₁₀), -COOR₁₃- o CONR₁₃R₁₄-; o R_{1a} y R_{1b}, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo homocíclico, un anillo homocíclico sustituido, un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido;

50 R_{5a}, R_{5b}, R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, acilo (C₁-C₁₀), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido, arilo (C₁-C₁₀), arilo (C₁-C₁₀) sustituido, alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), alquilamino (C₁-C₁₀), -COOR₁₃ o -CONR₁₄R₁₅; y

R_{9a}, R_{9b}, R₁₁, R_{11b}, R₁₃, R₁₄ y R₁₅, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno alquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂) o aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀);

55 en los que, el anillo heterocíclico, el heterociclo, el heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S; y pretendiéndose que "sustituido" signifique reemplazo con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que

consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), di-alquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a, donde R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

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

A es CH₂, O, S o NR₉ en el que R₉ es hidrógeno o metilo;

n es un número entero de 2;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido o -(CH₂)_s-R₁₂;

s es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

R_{3a} y R_{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀) o heteroarilo (C₁-C₂₀) sustituido;

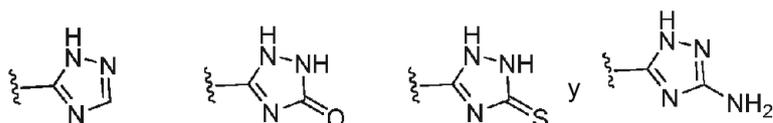
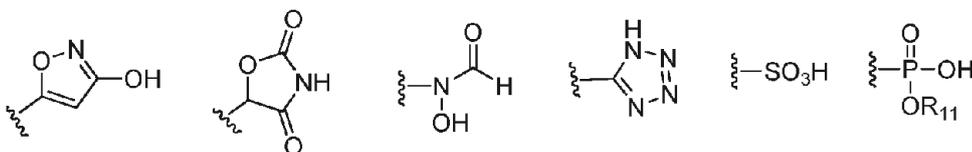
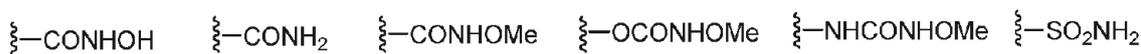
R₄ es hidrógeno, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂) sustituido, heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroarilo (C₁-C₁₀) sustituido, aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, -C(=O)R₁₁, -SO₂R₁₁ o -C(=O)OR₁₁;

R₆ es aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

R_{5a}, R_{5b}, R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b} son cada uno independientemente hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂) o aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀); y

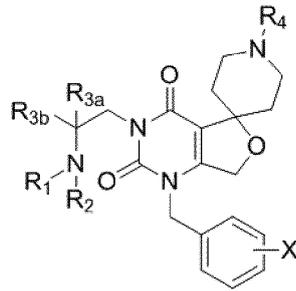
R₁₂ es -COOH o un isómero de ácido seleccionado entre el grupo que consiste en:



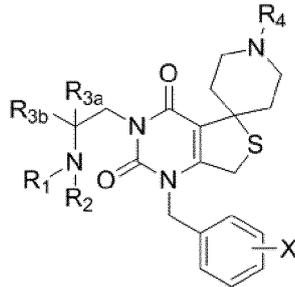
en los que, se pretende que "sustituido" signifique reemplazo con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), dialquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a y -S(=O)₂R_a,

en el que R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicliil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

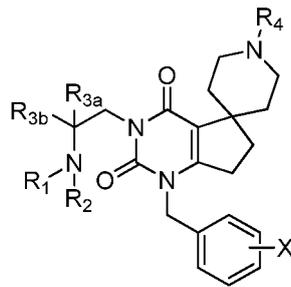
3. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en formulas (II), (III), (IV), (V) y (VI):



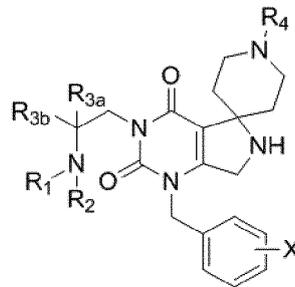
(II)



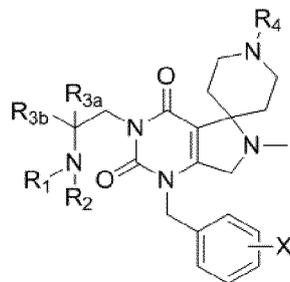
(III)



(IV)



(V)



(VI)

5 en las que,

10 R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b} y R₄ tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1;
 X es al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, acetileno, vinilo, hidroxilo,
 ciano, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₁₀), dialquilamino (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi
 (C₁-C₁₀), alquiltio (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀),
 heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterociclil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), -NR_aR_b,

-NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a; en los que R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₂₀), heteroaril (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀), heterociclo (C₁-C₂₀), heterocicil (C₁-C₂₀)-alquilo (C₁-C₁₀) o -(CH₂)_zC(=O)R_c, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y R_c es hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o alcoxi (C₁-C₁₀).

4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 15 ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletíl)amino)butanoico;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-metil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metoxietil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 20 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-neopentil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 25 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-3-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(piridin-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 30 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(2-cloropiridin-3-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 35 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(6-cloropiridin-3-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-metilpiridin-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(6-(trifluorometil)pyridin-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 40 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 45 (R)-3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 50 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;
- 55 (R)-3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-N-metilbenzamida;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 60 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metilsulfonil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
- 65 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-

d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
5 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
10 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(2,3-difluorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo;
15 (R)-3-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
20 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
2-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(2-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
25 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-5-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)metilfuran-2-carboxamida;
30 (R)-5-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)-N-metilfuran-2-carboxamida;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(3-clorobencil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
35 (R)-3-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-fenetil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
40 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(furan-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-metilfuran-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
45 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(6-hidroxipiridina-3-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-metilbencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
50 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1'-(4-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-4-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzonitrilo;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
55 4-((3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzoato de (R)-metilo;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-fluorobencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
60 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-hidroxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(4-metoxibencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
(R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
65 (R)-3-(2-amino-2-fenilettil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-

- espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-5-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 5 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(tiazol-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(oxazol-4-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 10 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(isooxazol-3-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-1'-acetil-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-isobutilil-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 15 3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (R)-etilol;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(metilsulfonil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 20 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (R)-3-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzamida;
 25 (R)-4-((3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)metil)benzamida;
 (R)-N-(2-(3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-1'-il)etil)-N-metilmetanosulfonamida;
 30 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(2-morfolinoetil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 35 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-metilfuran-2-il)metil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 40 Ácido (R)-4-((2-(1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-ciano-2-fluorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 45 Ácido (R)-4-((2-(1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-cianobencil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 50 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-cianobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 55 (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletil)amino)butanamida;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 60 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 Ácido (R)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletil)amino)butanoico;
 65 (R)-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;

- piro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1'-bencil-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 5 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4(1H,3H)-diona;
 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 10 (R)-3-(2-amino-2-feniletel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(1H,3H)-diona;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-(metiltio)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 15 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 20 Ácido (R)-4-((2-(1'-(5-clorofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(4H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 25 Ácido (S)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido (S)-4-((2-(1'-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 30 (R)-3-(2-((3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)-2-feniletel)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 metoxicarbamato de (R)-2-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)etilo;
 (R)-N-(3-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)propil)-N-hidroxi-formamida;
 35 Ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)amino)butanoico;
 Ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 40 Ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 Ácido 4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-hidroxi-fenil)etil)amino)butanoico;
 45 Ácido (R)-4-((2-(1'-(5-bromofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)butanoico;
 Ácido 4-((2-(1'-(5-etinilfuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 Ácido 4-((2-(1'-(benzofuran-2-il)metil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(5-metilfuran-2-il)etil)amino)butanoico;
 50 (R)-4-((2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-feniletel)amino)-N-hidroxi-butanamida;
 Ácido (R)-2-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético;
 Ácido 4-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)butanoico;
 55 Ácido 2-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)acético;
 Ácido (R)-4-(4-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenoxi)butanoico;
 60 Ácido 3-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)propiónico;
 Ácido 2-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)acético;
 Ácido 3-((3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)amino)propiónico;
 65 3-(2-amino-2-(3-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-

- il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(3-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(4-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 5 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(4-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-
 il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(2-aminofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-
 10 il)metil)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 3-(2-amino-2-(2-nitrofenil)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)me-
 til)-1H-espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-2,4(3H,7H)-diona;
 (2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)-1-(3-(3-metoxiureido)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo;
 1-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 15 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)-3-metilurea; y
 N-(3-(1-amino-2-(1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2,4-dioxo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-
 espiro[furo[3,4-d]pirimidin-5,4'-piperidin]-3(2H,4H,7H)-il)etil)fenil)acetemida.
5. Un compuesto de cualquier reivindicación precedente para uso en terapia.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 6 para uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con hormonas sexuales seleccionada del grupo que consiste en neoplasias gonadales dependientes de esteroides seleccionadas del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero y cáncer de hipófisis; endometriosis; amenorrea; menstruación irregular; mioma uterino; fibroma uterino; enfermedad del ovario poliquístico; lupus eritematoso; hipertrichosis; pubertad precoz; baja estatura, acné; alopecia; adenoma de la hipófisis productor de
- 30 gonadotropina; apnea del sueño; síndrome del intestino irritable; síndrome premenstrual; hiperplasia prostática benigna; anticoncepción e infertilidad; y la enfermedad de Alzheimer.