

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 631 611**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2013 PCT/US2013/021535**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13109521**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2013 E 13700841 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2804868**

(54) Título: **Amidas de piperidina de Pirano-Espirocíclico como moduladores de canales iónicos**

(30) Prioridad:

16.01.2012 US 201261586875 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2017

(73) Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (100.0%)
50 Northern Avenue Boston, MA 02210, US**

(72) Inventor/es:

**HADIDA-RUAH, SARA, SABINA;
ARUMUGAM, VIJAYALAKSHMI;
DENINNO, MICHAEL, PAUL;
FRIEMAN, BRYAN, A.;
KALLEL, EDWARD, ADAM;
MILLER, MARK, THOMAS;
UY, JOHNNY y
ZHOU, JINGLAN**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 631 611 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).

Amidas de piperidina de Pirano-Espirocíclico como moduladores de canales iónicos**DESCRIPCIÓN****5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y utilizando las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El dolor es un mecanismo de protección que permite a los animales sanos evitar daños en los tejidos y evitar mayores daños al tejido lesionado. No obstante, hay muchas condiciones donde el dolor persiste más allá de su utilidad, o donde los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. Se cree que canales de sodio dependientes de voltaje desempeñan un papel crítico en la señalización del dolor. Esta creencia está basada en las funciones conocidas de estos canales en la fisiología normal, estados patológicos que surgen de mutaciones en genes de los canales de sodio, el trabajo preclínico en modelos animales de la enfermedad, y la utilidad clínica de agentes moduladores del canal de sodio conocido (Cummins, T.R., hojas, P.L., y Waxman, S.G., *The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain*. Pain 131 (3), 243-(2007); England, S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), 1849 (2008); Kraft, D.S. y Bannon, A.W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. Curr Opin Pharmacol 8 (1), 50 (2008)).

[0003] Canales de sodio dependientes de voltaje (NaV) son mediadores biológicos clave de la señalización eléctrica. NaV son los mediadores principales de la rápida carrera ascendente del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos), y por lo tanto son críticos para el inicio de la señalización en estas células (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Tercera ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que desempeñaba NaV en la iniciación y propagación de las señales neuronales, antagonistas que reducen las corrientes de NaV pueden prevenir o reducir la señalización neural. Por lo tanto los canales NaV se consideran objetivos probables en estados patológicos donde excitabilidad reducida se prevé para aliviar los síntomas clínicos, tales como dolor, epilepsia, y algunas arritmias cardíacas (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., y Krupp, J.J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), 144-(2008)).

[0004] Los NaV forman una subfamilia de la super-familia de canal iónico de voltaje y comprende 9 isoformas, designadas NaV 1,1-NaV 1,9. Las localizaciones tisulares de las nueve isoformas varían en gran medida. NaV 1,4 es el canal de sodio primario de músculo esquelético, y NaV 1,5 es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. NaV 1,7, 1,8 y 1,9 se localizan principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que NaV 1,1, 1,2, 1,3, y 1,6 son canales neuronales encontrados en los sistemas nerviosos central y periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintas en los detalles de su comportamiento dependiente de la tensión y cinético (Catterall, W.A., Goldin, A.L., y Waxman, S.G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels*. Pharmacol Rev 57 (4), 397 (2005)).

[0005] Canales NaV han sido identificados como el objetivo primario para algunos agentes farmacéuticos clínicamente útiles que reducen el dolor (Cummins, T.R., Sheets, P.L., y Waxman, S.G., *The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain*. Pain 131 (3), 243-(2007)). Los fármacos anestésicos locales tales como lidocaína bloquean el dolor mediante la inhibición de canales de NaV. Estos compuestos proporcionan una excelente reducción del dolor local, pero sufren el inconveniente de suprimir el dolor agudo normal y entradas sensoriales. La administración sistémica de estos compuestos da lugar a efectos secundarios limitantes de la dosis que generalmente se atribuyen para bloquear canales neuronales en el SNC (náuseas, sedación, confusión, ataxia). Efectos secundarios cardíacos también pueden ocurrir, y de hecho estos compuestos también se utilizan como antiarrítmicos de clase 1, presumiblemente debido a bloqueo de canales NaV 1,5 en el corazón. También se han sugerido otros compuestos que han demostrado ser eficaces en la reducción del dolor para actuar por el bloqueo del canal de sodio, incluyendo carbamazepina, lamotrigina, y tricíclicos antidepresivos (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action* Eur J Pain 6 Suppl A, 3-(2002); Wang, G.K., Mitchell, J., y Wang, S.Y., *Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine*. J Membr Biol 222 (2), 79 (2008)). Estos compuestos son asimismo dosis limitada por los efectos adversos similares a los observados con los anestésicos locales. Se espera que los antagonistas que bloquean específicamente sólo la isoforma crítica para nocicepción hayan aumentado la eficacia ya que la reducción de los efectos adversos causados por el bloqueo de canales fuera de objetivo debería permitir una mayor dosificación y bloque más completo de isoformas de canales objetivos.

[0006] Cuatro isoformas NaV, NaV 1,3, 1,7, 1,8, y 1,9, se han indicado específicamente como dianas de dolor probables. NaV 1,3 se encuentra normalmente en las neuronas de detección de dolor de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) sólo al principio del desarrollo y se pierde poco después del nacimiento, tanto en humanos como en roedores. No obstante, las lesiones que dañan los nervios han demostrado lugar a un retorno de los canales NaV 1,3 a neuronas

DRG y esto puede contribuir a la señalización anormal del dolor en diversas condiciones de dolor crónico que resultan de daño nervioso (dolor neuropático). Estos datos han llevado a la sugerencia de que bloque farmacéutico del NAV 1,3 podría ser un tratamiento eficaz para el dolor neuropático. En oposición a esta idea, knockout genético mundial de NaV 1,3 en ratones no impide el desarrollo de la alodinia en modelos de ratón de dolor neuropático (Nassar, M.A. et al., Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. Mol Pain 2,33 (2006)). Se desconoce si los cambios compensatorios en otros canales permiten dolor neuropático normal en ratones knockout NaV 1,3, aunque se ha informado de que knockout de NaV 1,1 resulta en la regulación al alza drástica de NaV 1,3. El efecto inverso de knockouts NAV 1,3 podría explicar estos resultados.

5 [0007] NaV 1,7, 1,8, y 1,9 son altamente expresados en las neuronas DRG, incluyendo las neuronas cuyos axones compensan las fibras nerviosas C y A δ que se cree que llevan a la mayoría de las señales de dolor desde los terminales nociceptivos al sistema nervioso central. Al igual que NaV 1,3, la expresión de NAV 1,7 se aumenta después de la lesión del nervio y puede contribuir a estados de dolor neuropático. La localización de NaV 1,7, 1,8, y 1,9 en nociceptores condujo a la hipótesis de que la reducción de las corrientes de sodio a través de estos canales podía aliviar el dolor. De hecho, las intervenciones específicas que reducen los niveles de estos canales han demostrado ser eficaces en modelos animales de dolor.

10 [0008] La reducción específica de NaV 1,7 en roedores por múltiples técnicas diferentes ha resultado en la reducción de comportamientos de dolor observables en los animales modelo. La inyección de un constructo de ADNC NaV 1,7 antisentido viral reduce en gran medida las respuestas de dolor normales debido a inflamación o lesión mecánica (Yeomans, D.C. et al., Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV 1.7 sodium channels in primary afferents. Hum Gene Ther 16 (2), 271 (2005)). Del mismo modo, un knockout genético de NaV 1,7 en un subconjunto de neuronas nociceptivas reduce el dolor agudo y inflamatorio en modelos de ratón (Nassar, MA et al., Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV 1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci U S A 101 (34), 12706 (2004)). Knockouts globales del NAV 1,7 en ratones llevan a animales que mueren en el primer día después del nacimiento. Estos ratones no amamantan y esta es la supuesta causa de la muerte.

15 [0009] Los tratamientos que reducen específicamente canales NaV 1,8 en modelos de roedores reducen efectivamente la sensibilidad al dolor. Knockdown de NaV 1,8 en ratas por inyección intratecal de oligodesoxinucleótidos antisentido reduce los comportamientos de dolor neuropático, dejando aguda sensación de dolor intacto (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain 95 (1-2), 143-(2002); Porreca, F. et al, A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proc Natl Acad Sci USA 96 (14), 7640 (1999)). Knockout genético global de NaV 1,8 en ratones o destrucción específica de neuronas que expresan NaV 1,8 reduce en gran medida la percepción de dolor mecánico, inflamatorio, y visceral agudo (Akopian, A.N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al, The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321 (5889), 702 (2008); Laird, J.M., Souslova, V., Wood, J.N. y Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. J Neurosci 22-(19), 8352-(2002)). En contraste con los experimentos antisentido en ratas, ratones knockout genéticos parecen desarrollar comportamientos de dolor neuropático normalmente después de la lesión del nervio (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain 95 (1-2), 143-(2002); Akopian, A.N. et al, The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321 (5889), 702-(2008); Laird, JM, Souslova, V., Wood, JN y Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. J Neurosci 22-(19), 8352-(2002)).

20 [0010] Ratones knockout NaV 1,9 globales tienen una disminución de sensibilidad a la inflamación inducida por el dolor, a pesar de comportamientos de dolor agudo, normal, y neuropático (Amaya, F. et al., The voltage-gated sodium channel Na(v) 1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. J Neurosci 26 (50), 12852-(2006); Priest, B.T. et al, Contribution of the tetrodotoxin- resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. Proc Natl Acad Sci USA a 102 (26), 9382 (2005)). Knockdown espinal de NaV 1,9 no tuvo ningún efecto aparente sobre el comportamiento de dolor en ratas (Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 96 (14), 7640 (1999)).

25 [0011] La comprensión del papel de los canales NaV en la fisiología humana y la patología se ha avanzado enormemente por el descubrimiento y análisis de mutaciones naturales humanas. Mutaciones NaV 1,1 y NAV 1,2 dan lugar a diversas formas de epilepsia (Fujiwara, T., Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. Epilepsy Res 70 Suppl 1, S223 (2006); George, A.L., Jr., Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. J Clin Invest 115 (8), 1990 (2005); Misra, S. N., Kahlig, K. M., y George, A.L., Jr., Impaired NaV1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. Epilepsia 49 (9), 1535 (2008)). Las mutaciones de los trastornos musculares NaV 1,4 causan trastornos musculares como paramiotonía congénita (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., y Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. Neurol Sci 26 (4), 194 (2005)). Mutaciones NaV 1,5 dan lugar a anomalías cardíacas como el síndrome de Brugada y el síndrome de QT (Bennett, P.B., Yazawa, K., Makita, N., y George, A.L., Jr., Molecular

mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 (6542), 683 (1995); Darbar, D. et al, Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 117 (15), 1927 (2008); Wang, Q. et al, SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80 (5), 805 (1995)).

- 5 [0012] Descubrimientos recientes han demostrado que las mutaciones en el gen que codifica el canal NaV 1,7 (SCN9A) puede causar síndromes de dolor tanto mejorados como reducidos. El trabajo de grupo de Waxman y otros han identificado al menos 15 mutaciones que dan lugar a una mayor corriente a través de NaV 1,7 y están vinculados a los síndromes de dolor dominantes congénitos. Las mutaciones que disminuyen el umbral para activación NaV 1,7 causa eritromelalgia heredada (IEM). Pacientes IEM presentan dolor ardiente anormal en sus extremidades. Las mutaciones que interfieren con las propiedades de inactivación normales de NaV 1,7 conducen a las corrientes de sodio prolongadas y causan trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD). Pacientes PEPD exhiben síntomas de dolor periocular, perimandibular, y rectales que avanzan a lo largo de la vida (Drenth, JP et al., SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 124 (6), 1333 (2005); Estacion, M. et al, NaV 1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 28 (43), 11079 (2008)).

10 [0013] Mutaciones nulas NaV 1,7 en pacientes humanos fueron recientemente descritas por varios grupos (Ahmad, S. et al, A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 16 (17), 2114-(2007); Cox, J.J. et al., An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444 (7121), 894-(2006); Goldberg, Y.P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)). En todos los casos los pacientes presentan indiferencia congénita al dolor. Estos pacientes no reportan dolor en ninguna circunstancia. Muchos de estos pacientes sufren lesiones graves en la infancia temprana, ya que no tienen el dolor de protección normal que ayuda a prevenir el daño tisular y el desarrollo de conductas de protección adecuadas. Aparte de la pérdida notable de la sensación de dolor y de olor reducido o ausente (Goldberg, Y.P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)), estos pacientes parecen completamente normales. A pesar de la expresión normalmente alta de NaV 1,7 en neuronas simpáticas (Toledo-Aral, J.J. et al., Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (4), 1527 (1997)) y células de cromafin suprarrenales (Klugbauer, N., Lacinová, L., Flockerzi, V., y Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* 14 (6), 1084-(1995)), estos pacientes de NaV 1,7 nulos no muestran signos de disfunción nerviosa neuroendocrina o simpática.

15 [0014] La ganancia de mutaciones de función NaV 1,7 que causan dolor, junto con la pérdida de las mutaciones de función NAV 1,7 que suprime el dolor, proporcionan una fuerte evidencia de que NAV 1,7 juega un papel importante en la señalización del dolor humano. La buena salud relativa del pacientes de NAV 1,7 nulos indica que la ablación de NaV 1,7 se tolera bien en estos pacientes.

20 [0015] Desafortunadamente, la eficacia de los bloqueadores de los canales de sodio que se utilizan actualmente para los estados de enfermedad descritos anteriormente ha estado en gran medida limitado por una serie de efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversas alteraciones del SNC, tales como visión borrosa, mareos, náuseas, y sedación así como más arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca potencialmente peligrosas para la vida. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar antagonistas adicionales de canales de Na, preferiblemente aquellos con mayor potencia y menos efectos secundarios.

25 [0016] El documento WO-2010/002483 describe derivados de dihidropiridina, dihidropirimidina y dihidropirano opcionalmente condensados y su uso en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, incluyendo enfermedades cardiovasculares y la diabetes. WO-2012/125613 describe compuestos de morfolina espirocíclicos.

30

35

40

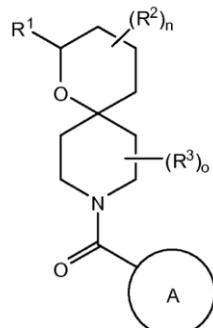
45

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

- [0017]** Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

60

65

**I;**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

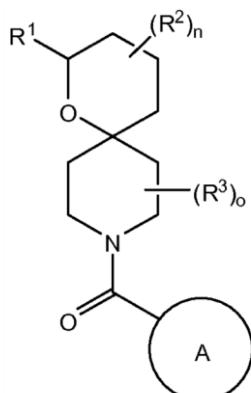
[0018] Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la severidad de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor fuerte o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor por cáncer.

25

30 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0019] En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:

35

**I**

50

55 o una sal farmacéuticamente aceptable,
en la que, independientemente para cada caso:

60

R¹ es H, alquilo C1-C6, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C3-C8, CF₃, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁹ en la que hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂ o NR⁸;

65

R² es alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 deuterado, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, fluoroalquilo, CF₃, CHF₂, o una cadena lineal, ramificada, o cíclica (C1-C8)-R⁹ en la que hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂ o NR⁸;

65

R³ es alquilo C1-C6 o halo;

5 R^8 es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8, CF₃, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁹ en la que hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂, O NR, o 2 R⁸ tomadas juntas con los átomos a los que están unidos forman un anillo;

10 R⁹ es H, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO₂R, halo, OH, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo, N(R)₂, NRCOR, CON(R)₂, CN, o SO₂R;

15 R es H, alquilo C1-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo; el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico;

n es un número entero de 0 a 4 inclusive;

20 o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

[0020] Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^o Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a edición, Ed.: Smith, M.B. y marzo, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[0021] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido".

25 Como se describe en este documento, las variables R¹-R⁹ en la fórmula I abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo y arilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables R¹-R⁸ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo, y alquilo. Como uno de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo a los que están unidos.

30 Como se describe en este documento, las variables R¹-R⁹ en la fórmula I abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo y arilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables R¹-R⁸ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo, y alquilo. Como uno de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo a los que están unidos.

40 **[0022]** En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto igual como diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillos espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como uno de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

45 **[0023]** La frase "hasta", como se usa aquí, se refiere a o cualquier número entero cero que es igual o menor que el número después de la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno cualquiera de 0, 1, 2, y 3. El término "alifático", "grupo alifático" o "alquilo" como se usa aquí, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida de cadena de hidrocarburo que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos de alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. El término "cicloalifático" o "cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico, bicíclico, o un hidrocarburo tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo monocíclico de C₃-C₈ o hidrocarburo bicíclico C₈-C₁₂ que está completamente

saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros.

[0024] El término "grupo aceptor de electrones", como se usa en este documento significa un átomo o un grupo que es electronegativo respecto al hidrógeno. Véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure," Jerry March, 4^a Ed, John Wiley & Sons (1992), por ejemplo, pp 14-16, 18-19, etc. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen halo tal como Cl, Br, o F, CN, COOH, CF₃, etc.

[0025] A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" como se usa en este documento significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos en los que uno o más átomos del anillo en uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. El anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillo contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

[0026] El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0027] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático.

[0028] El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno ("tioalquilo") o azufre ("alcoxi").

[0029] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, sistemas bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos de carbono en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo arilo". El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

[0030] El término "cadena de alquiloideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

[0031] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) las formas de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

[0032] A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, incluidos dentro del alcance de la invención son tautómeros de los compuestos de fórmula I.

[0033] Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se sustituyen por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o bloqueadores de los canales de sodio con un mejor perfil terapéutico.

[0034] En las fórmulas y dibujos, una línea que atraviesa un anillo y está unido a un grupo R tal como en

5

10

15

20

25

30

35

40

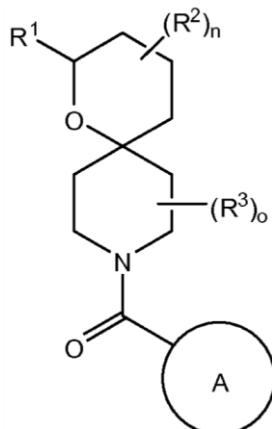
45

50

55

60

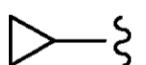
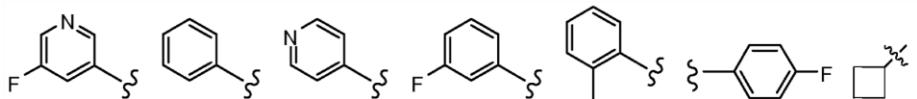
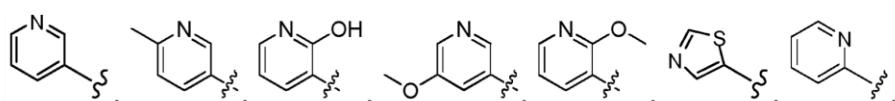
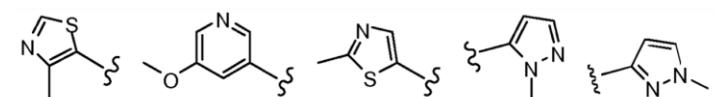
65



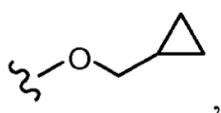
significa que el grupo R puede estar unido a cualquier carbono, o en su caso, heteroátomo tal como N, de ese anillo como lo permite la valencia.

[0035] Dentro de una definición de un término tal como, por ejemplo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ cuando una unidad CH₂ o, de manera intercambiable, la unidad de metileno puede estar reemplazado por O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁸, que está destinado a incluir cualquier unidad CH₂, incluyendo un CH₂ dentro de un grupo metilo terminal. Por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂SH está dentro de la definición de alquilo C₁-C₆ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por S debido a que el unidad CH₂ del grupo metilo terminal ha sido reemplazado por S.

[0036] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde R¹ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, o alquilo C₁-C₆. En otra realización, R¹ es fenilo, piridilo, tiazol, o pirazol, CH₂CH₃ opcionalmente sustituido,



[0037] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde R² es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, CF₃, alcoxi C₁-C₆, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, o NR⁸. En otra realización, R² es CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂ph,



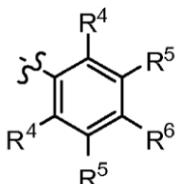
o OCH(CH₃)₂.

[0038] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde n es 1 ó 2. En otra realización, n es 1. En otra forma de realización, o es 0 ó 1. En otra forma de realización, o es 0.

5 **[0039]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde R¹ y R² son *cis* entre sí. En otra realización, R¹ y R² son *trans* entre sí.

[0040] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde A es

10



15

donde:

20 R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades de CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂ o NR⁸;

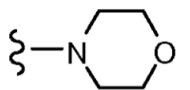
25 R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, Heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidad CH₂es pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;

30 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, Heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈) R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂ o NR⁸; o

dos apariciones de R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que se conectan forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

35 **[0041]** En otra realización, R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo, halo, CHF₂, CF₃, OCHF₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈) R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸. En otra realización, R⁴ es H, CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl, OCHF₂, CHF₂, CF₃, CH₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, o CH₂OCH₃

40



45

[0042] En otra realización, R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CF₃, CN, OCHF₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈) R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, o NR⁸. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, CF₃, CN, o CH₂OH.

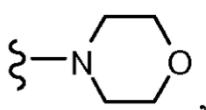
50

[0043] En otra realización, R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, CF₃, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, R⁹, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹, en el que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, S, SO, SO₂, N, o NR⁸. En otra realización, R⁶ es H, F, Cl, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(OH)CH(CH₃)₂, C(OH)(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH₂OH SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂CH(CH₃)₂, SO₂CH₂CH₃, CH₂OCH₂CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, OCHF₂, OCH₂CF (CH₃)₂,

55

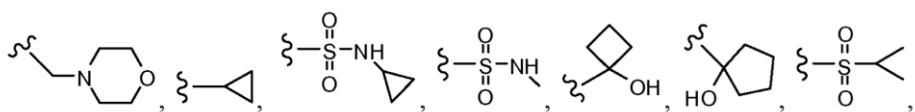
60

65

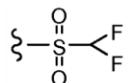


=

5



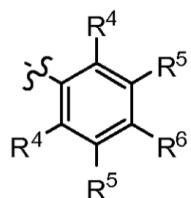
10



15

[0044] En otra realización,

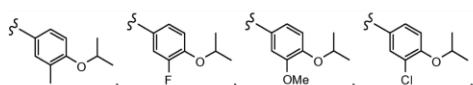
20



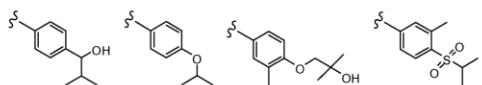
25

se selecciona de:

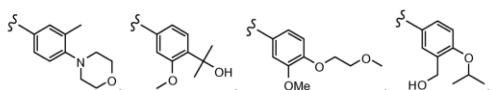
30



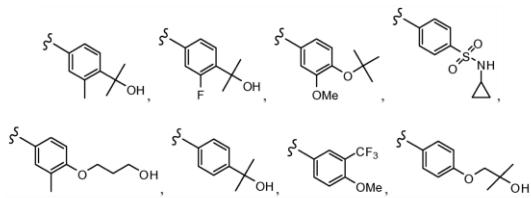
35



40



45

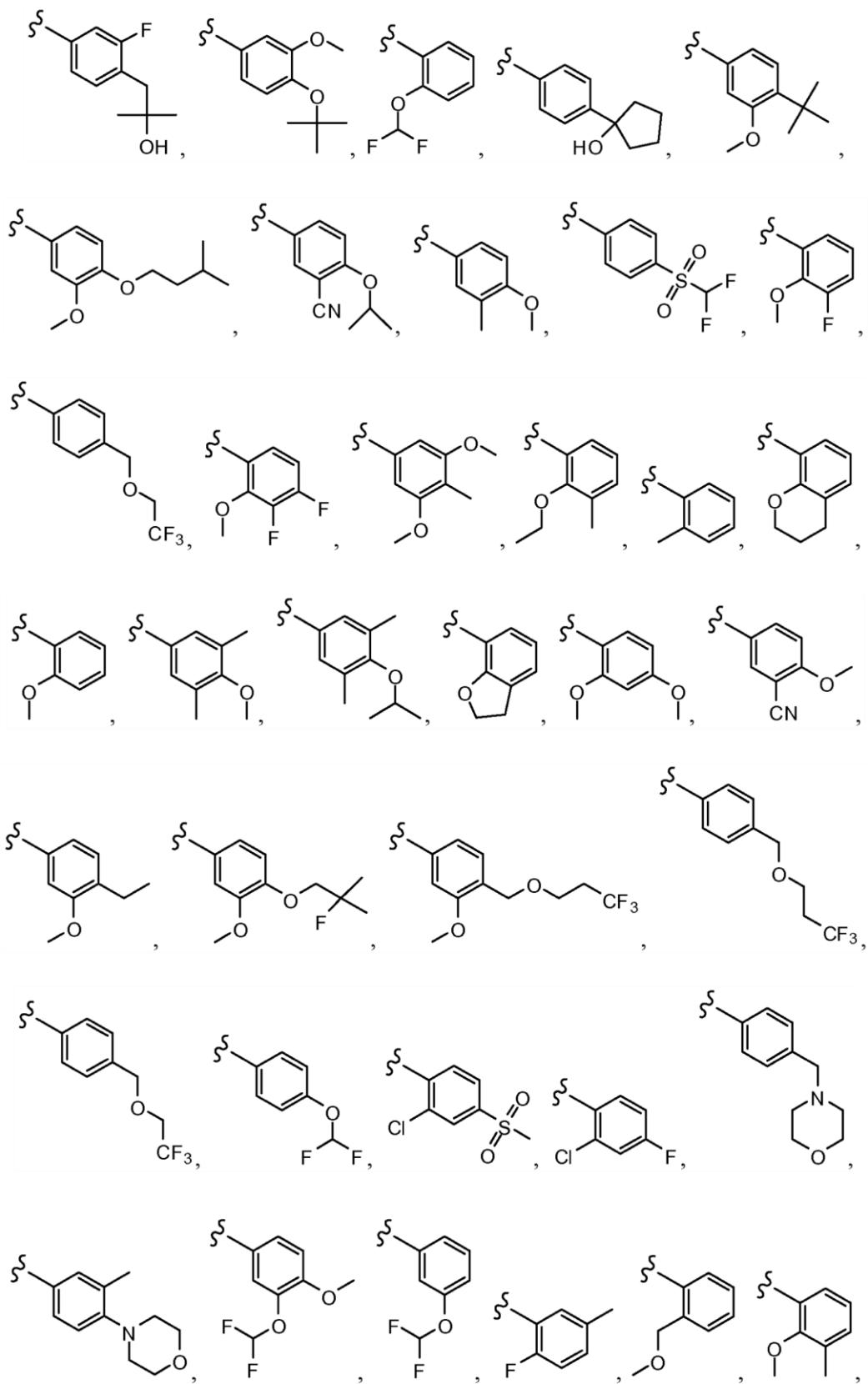


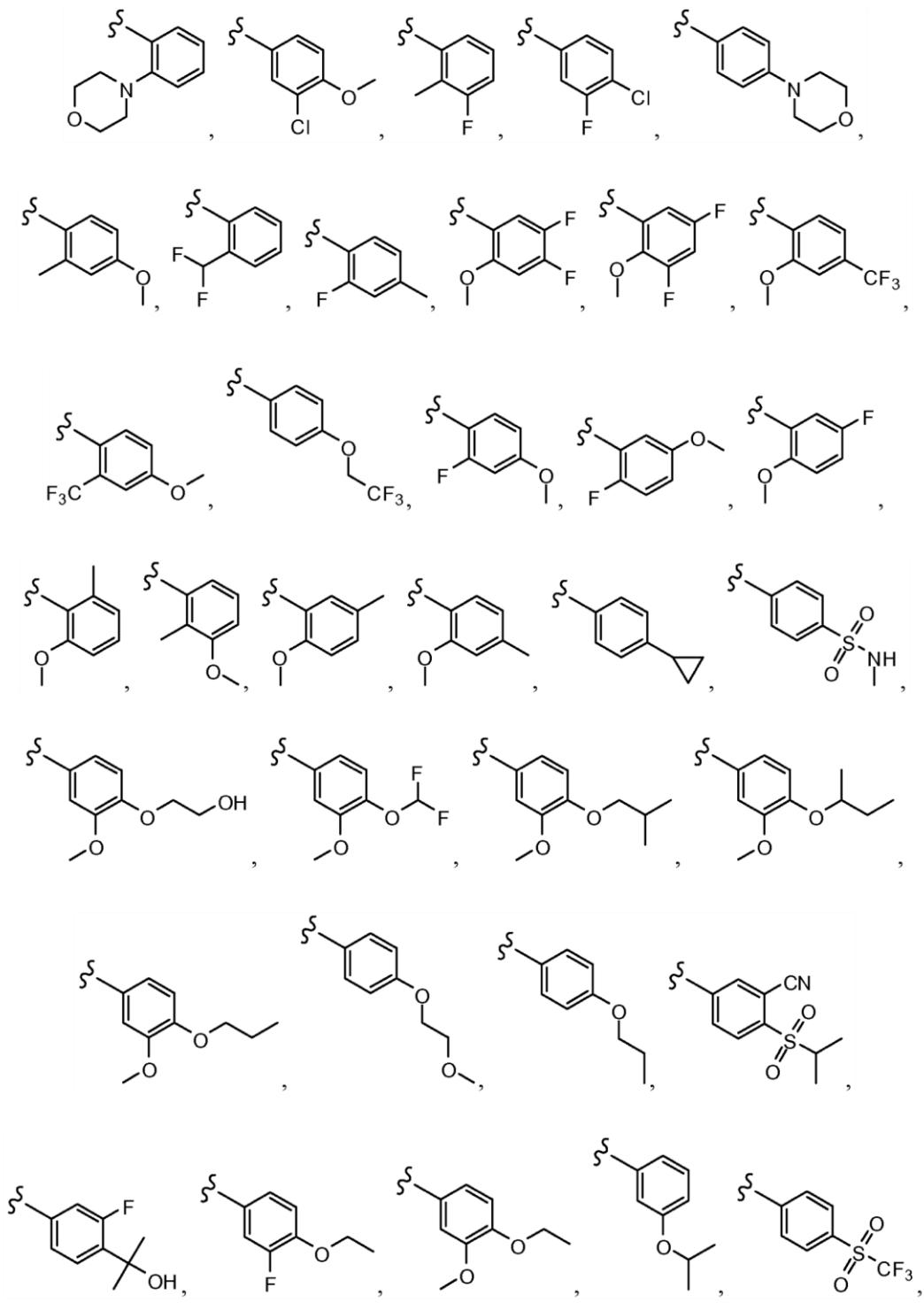
50

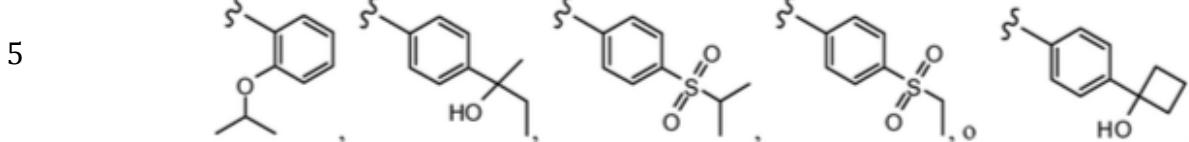
55

60

65







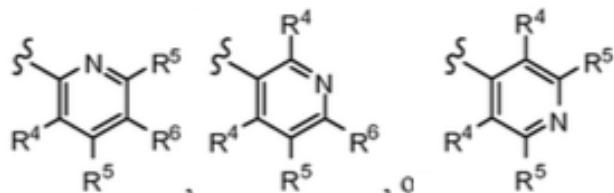
10

[0045] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde A es heteroarilo o heterocíclico. En otra realización, A es un heteroarilo monocíclico que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. En otra realización, A es un heteroarilo bicíclico que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S.

15

[0046] En otra realización, A es

20



25

donde:

30

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, halo, CN, OH, OR⁸, N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, Heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, halo, CN, OH, OR⁸, N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;

35

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, halo, CN, OH, OR⁸, N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; o

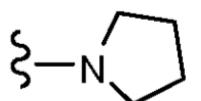
40

dos apariciones de R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

45

[0047] En otra realización, R⁴ es H, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo, o N(R⁸)₂. En otra realización, R⁴ es H, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CF₃, N(CH₃)₂, NH(CH₂CH(CH₃)₂), o

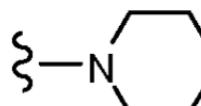
50



55

[0048] En otra realización, R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, halo, heterocicloalquilo, O_n(R⁸)₂. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, Cl, tBu, N(CH₃)₂ o

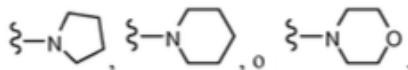
60



65

[0049] En otra realización, R⁶ es H, CN, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, CF₃ o heterocicloalquilo. En otra realización, R⁶ es H, CN, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CF₃, OCH₂CF₃,

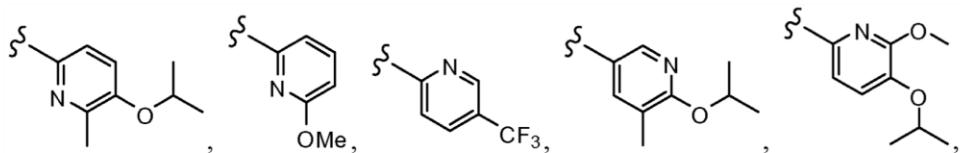
5



10

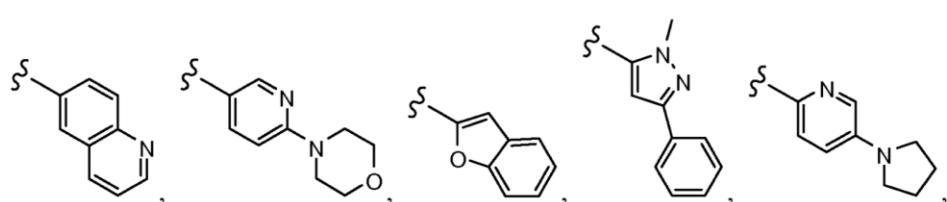
[0050] En otra realización, A se selecciona de los siguientes:

15



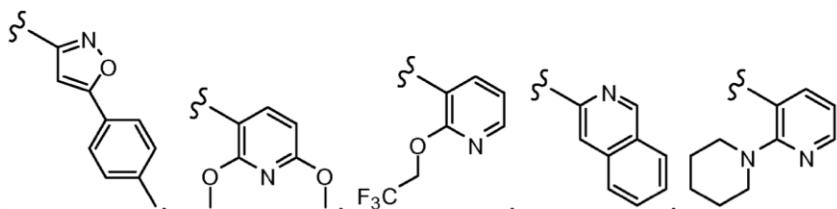
20

25



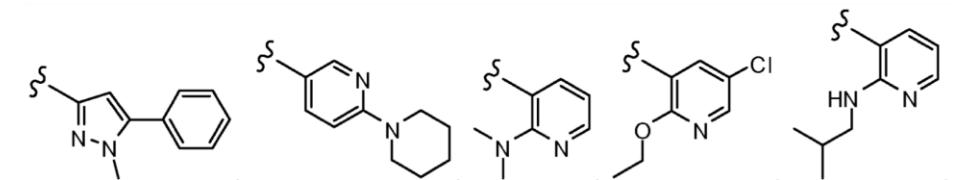
30

35



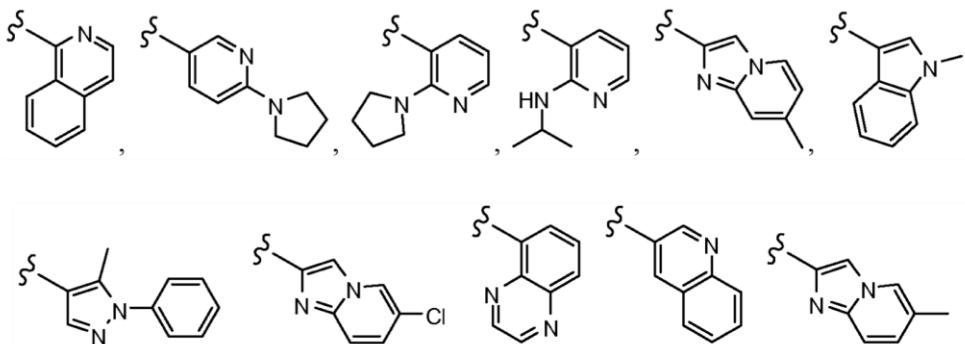
40

45



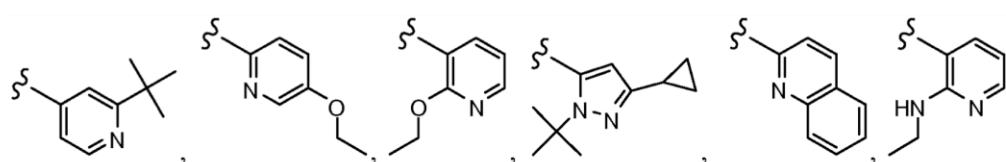
50

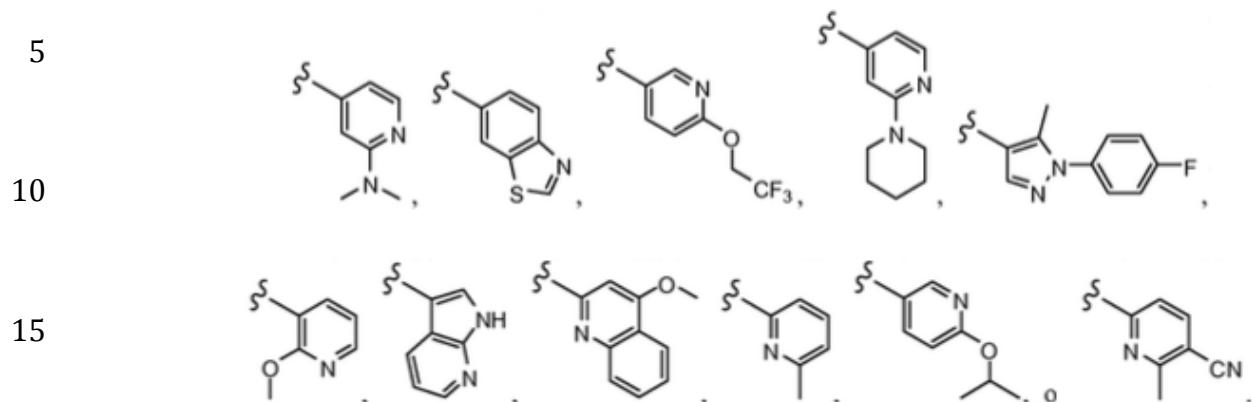
55



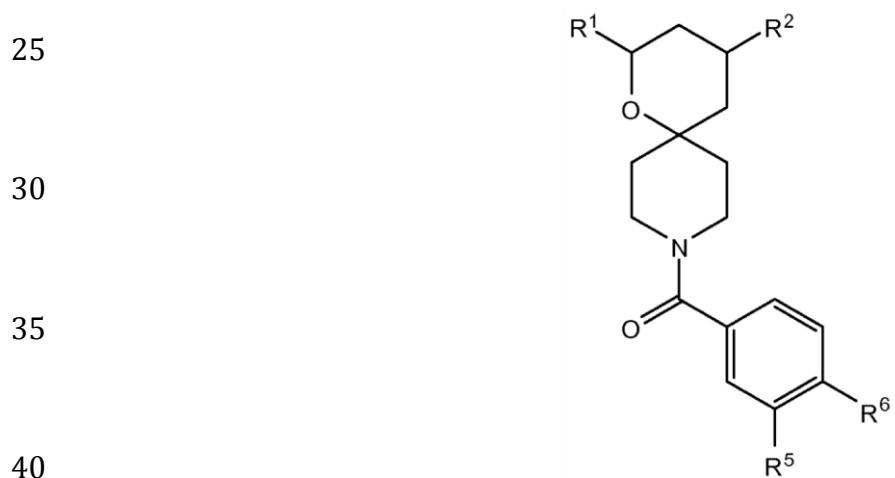
60

65





20 [0051] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA:



45 donde:

R^1 es un arilo o heteroarilo;

R^2 es alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi C₁-C₆;

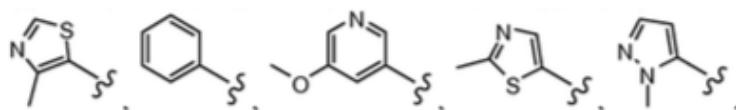
50 R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈) R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸.

55 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; y

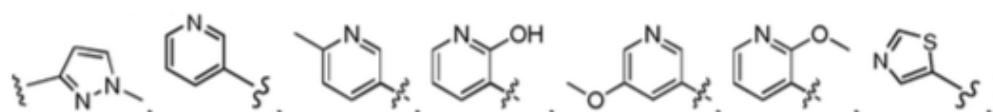
60 R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, CF₃, O una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidad CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂, o NR, o 2 R⁸ tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo.

[0052] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones adjuntas, en donde R^1 se selecciona de fenilo tiazol, piridina, o pirazol. En otra realización, R^1 es

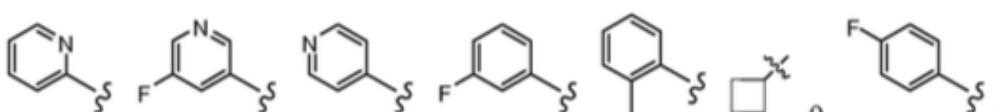
5



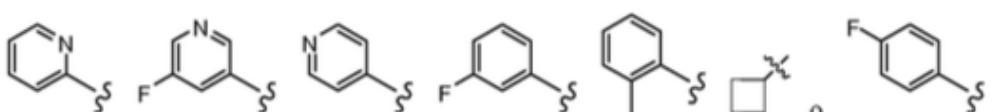
10



15



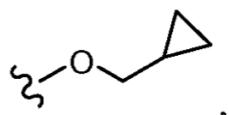
20



25

[0053] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones adjuntas, en donde R² es alquilo C₁-C₆ alcoxi. En otra realización, R² se selecciona entre OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂OCH₃,

30



35

o OCH(CH₃)₂.

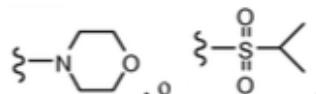
40

[0054] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones adjuntas, en donde R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, halo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂ o NR⁸. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, OCHF₂, F, Cl, CN, o CH₂OH.

45

[0055] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones adjuntas, en donde R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi Cl-C₆, halo, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸. En otra realización, R⁶ es H, Cl, CH₂CH₃, TBu, OtBu, OCH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂(CH₃)₂, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CF(CH₃)₂, CH₂OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, OCHF₂, OCH₂CH₂OCH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH,

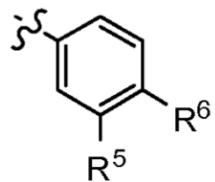
50



55

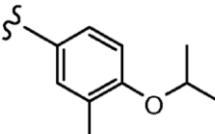
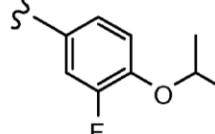
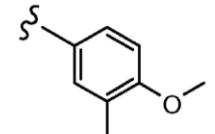
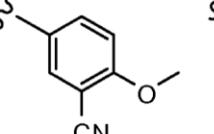
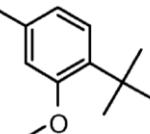
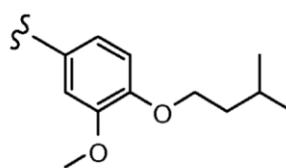
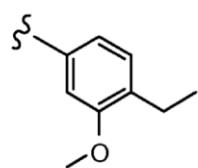
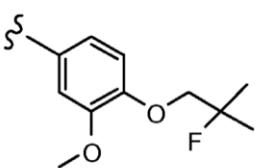
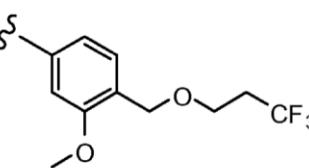
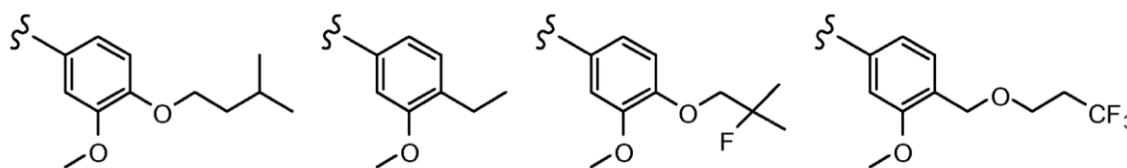
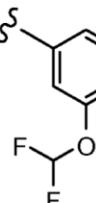
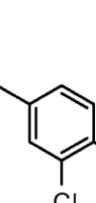
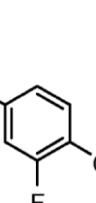
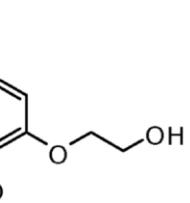
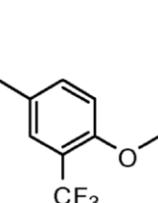
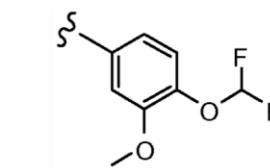
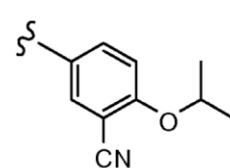
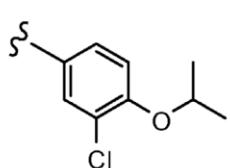
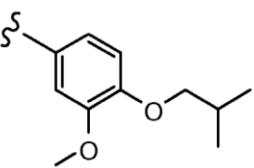
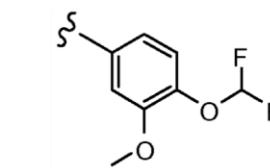
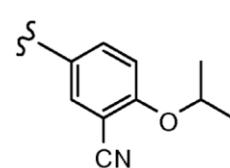
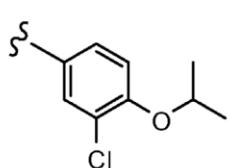
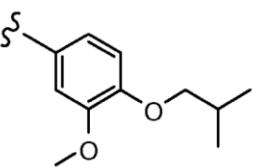
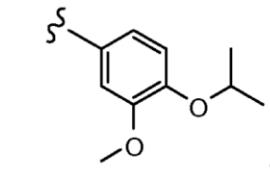
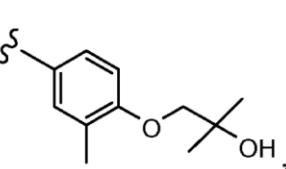
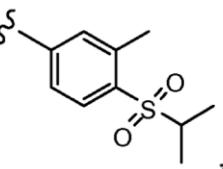
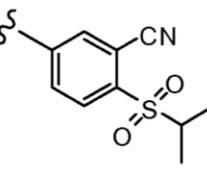
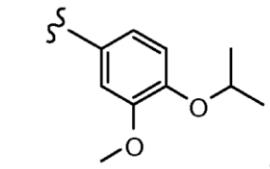
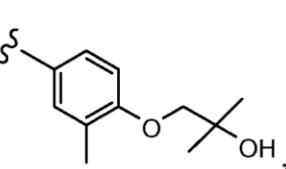
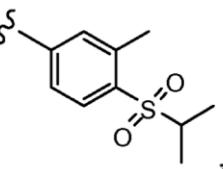
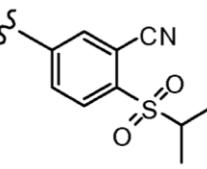
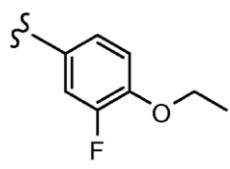
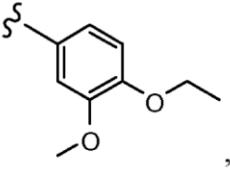
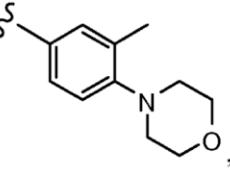
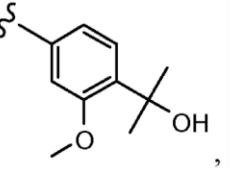
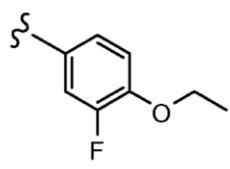
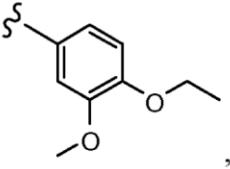
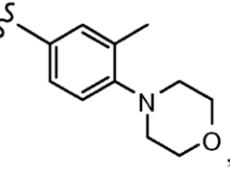
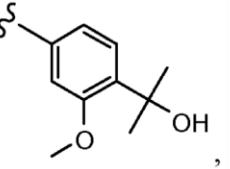
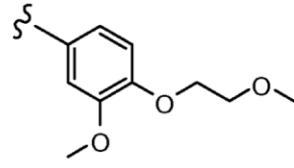
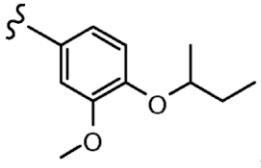
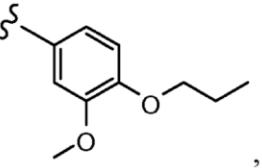
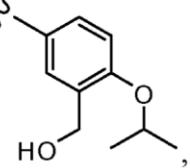
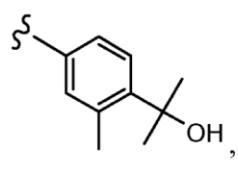
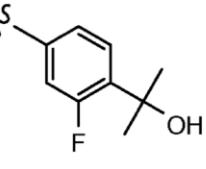
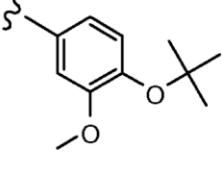
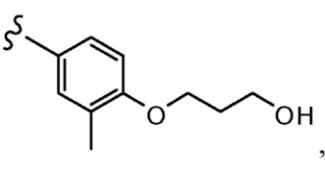
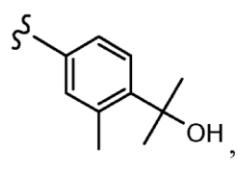
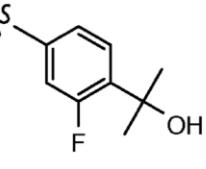
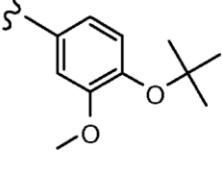
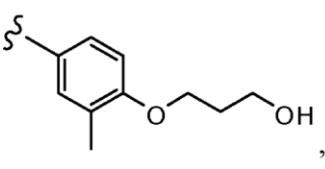
[0056] En otra realización, el

60



65

resto se selecciona entre:

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

5

o

10

15

20

[0057] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en donde el compuesto se selecciona de la siguiente tabla:

25

30

35

40

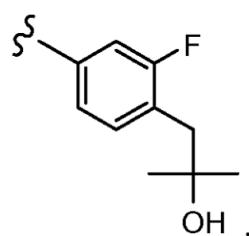
45

50

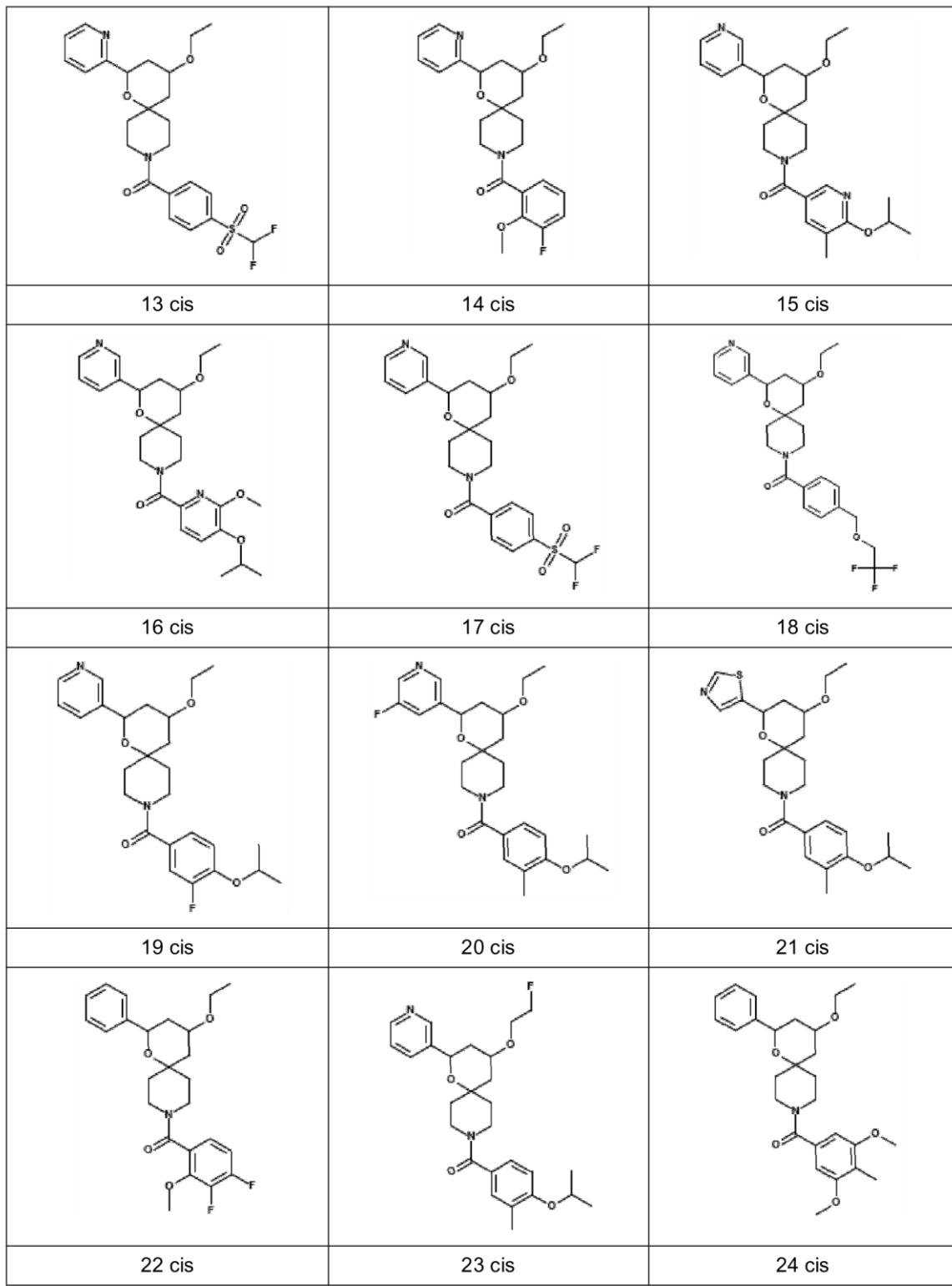
55

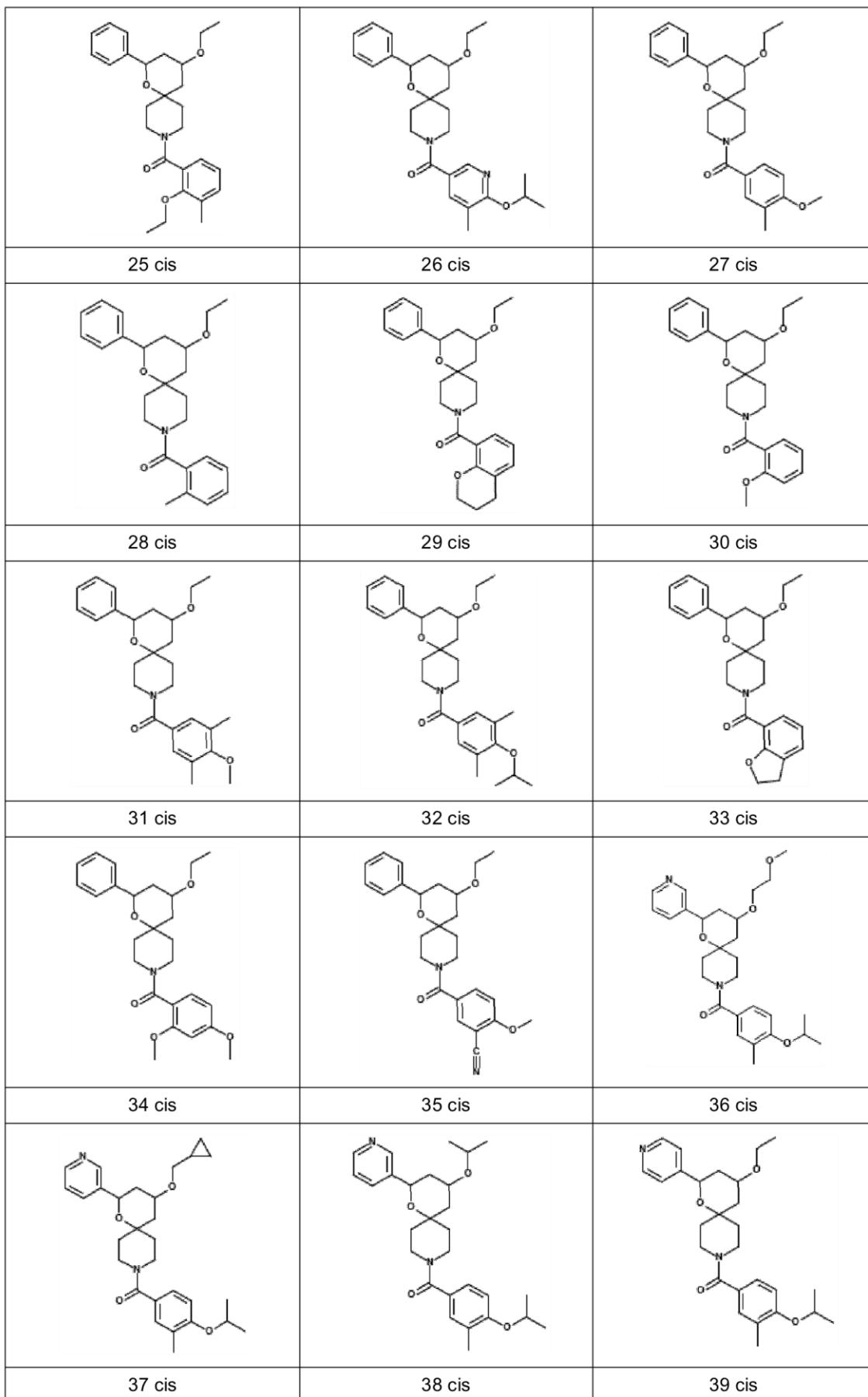
60

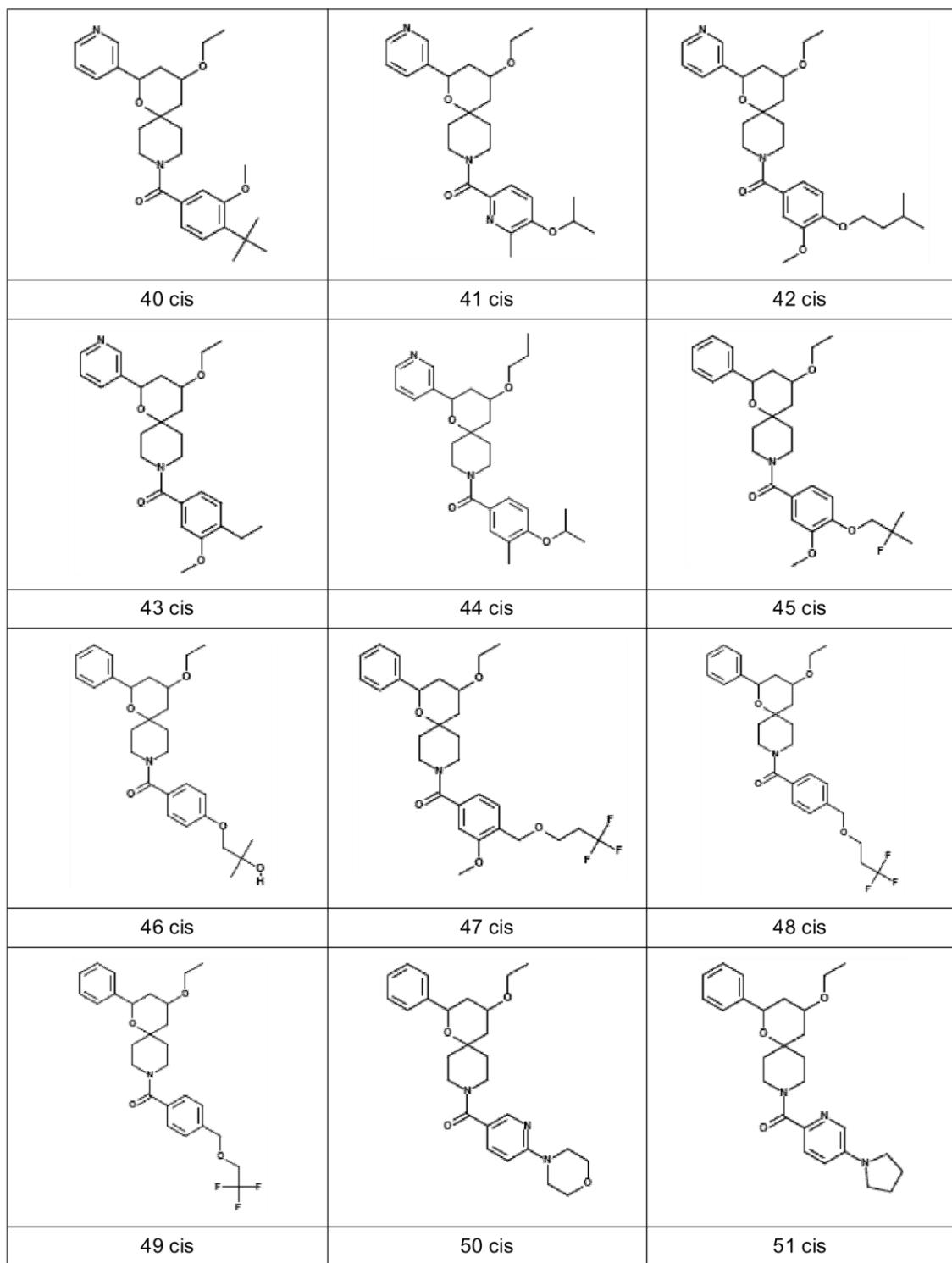
65

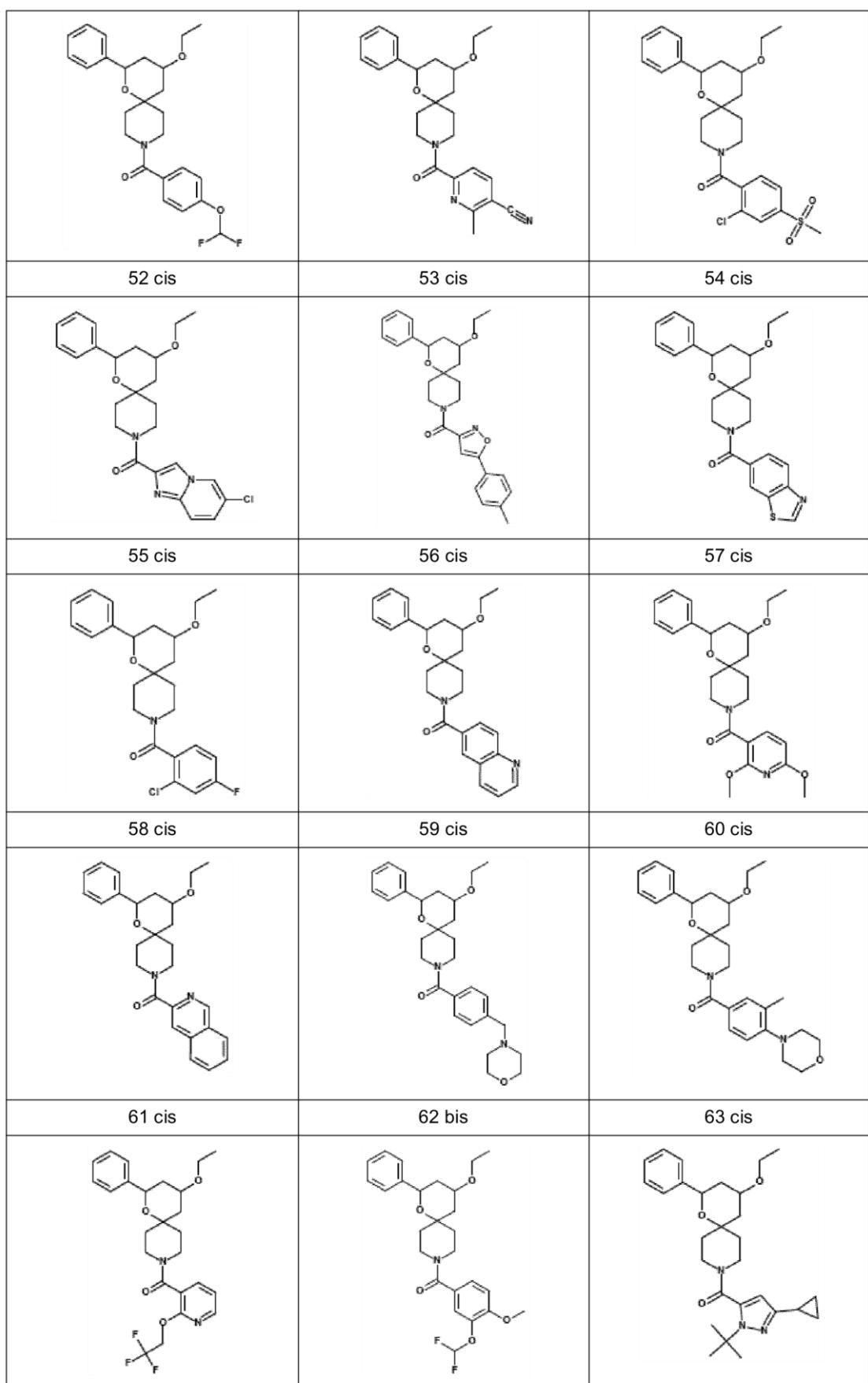


1 cis	2 cis	3 cis
4 cis	5 cis	6 cis
7 cis	8 cis	9 cis
10 cis	11 cis	12 cis

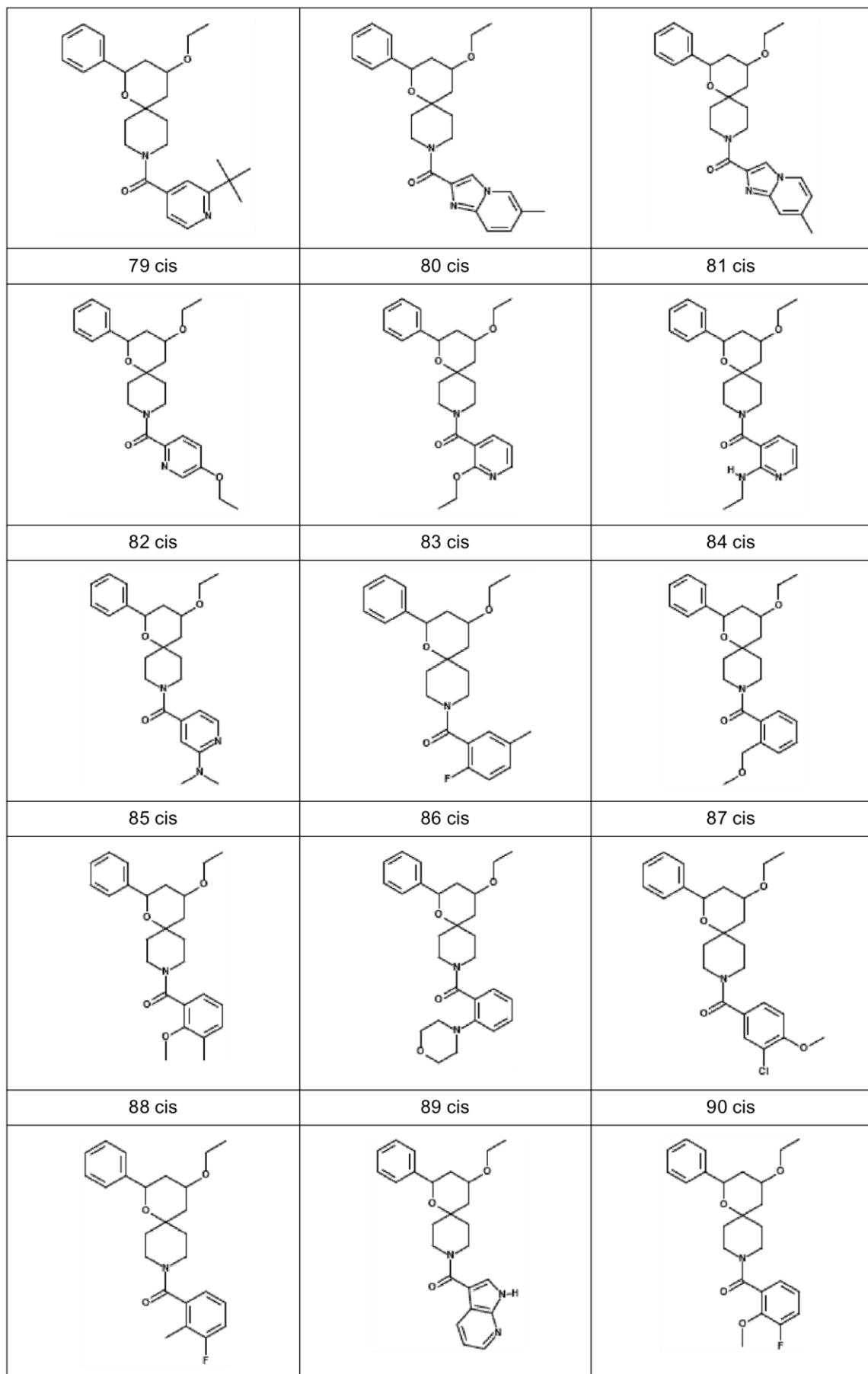




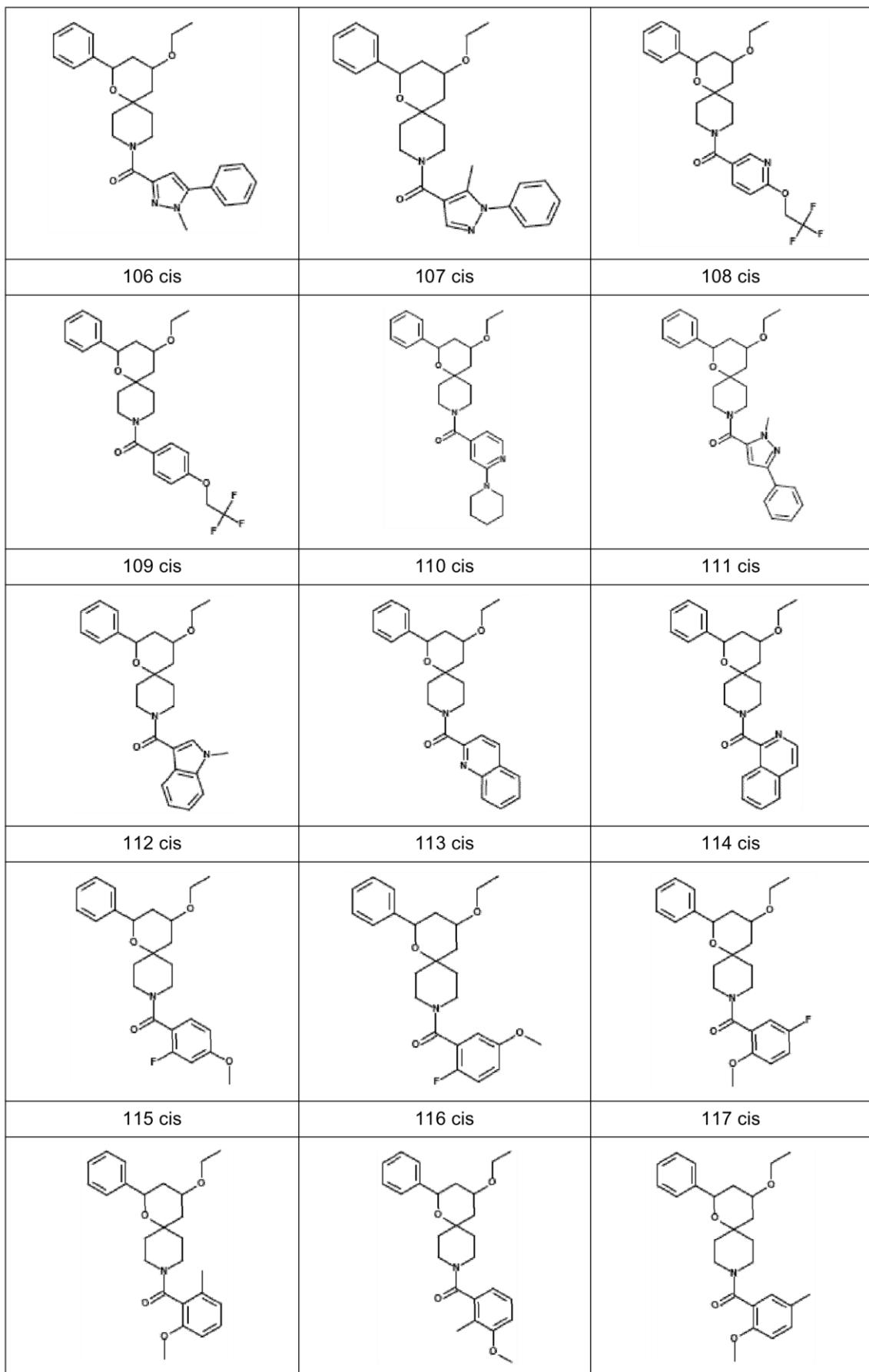




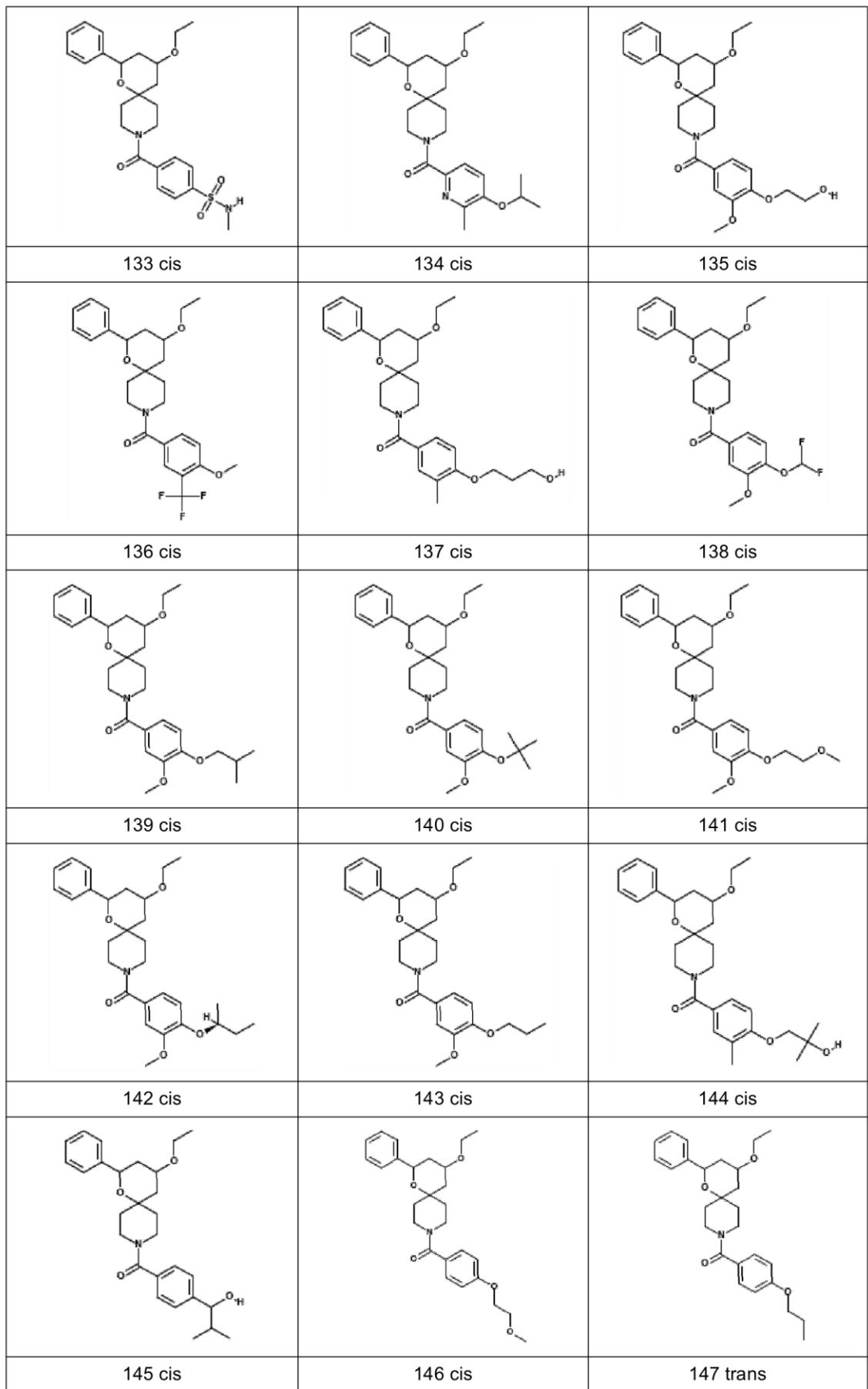
64 cis	65 cis	66 cis
67 cis	68 cis	69 cis
70 cis	71 cis	72 cis
73 cis	74 cis	75 cis
76 cis	77 cis	78 cis

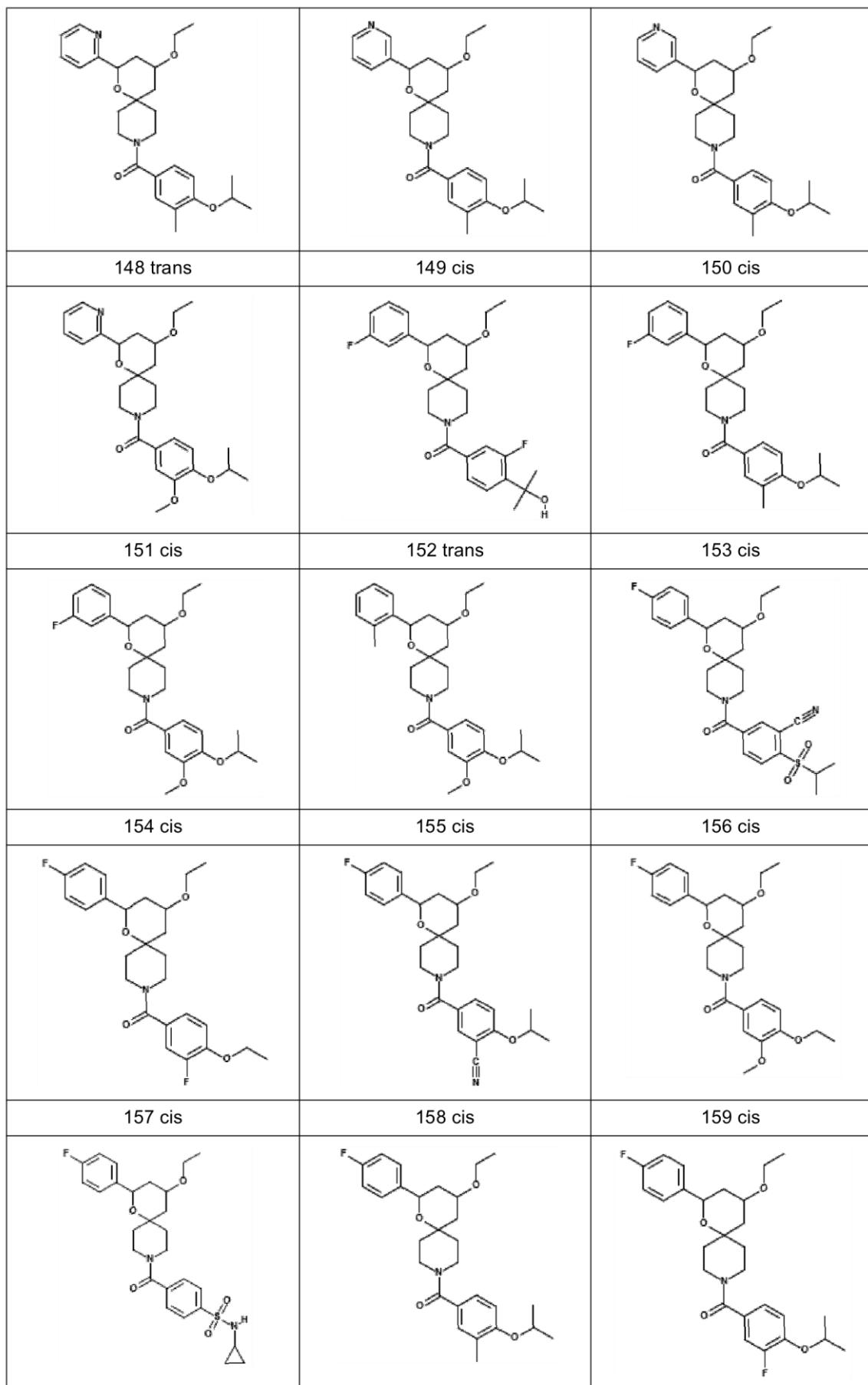


91 cis	92 cis	93 cis
94 cis	95 cis	96 cis
97 cis	98 cis	99 cis
100 cis	101 cis	102 cis
103 cis	104 cis	105 cis

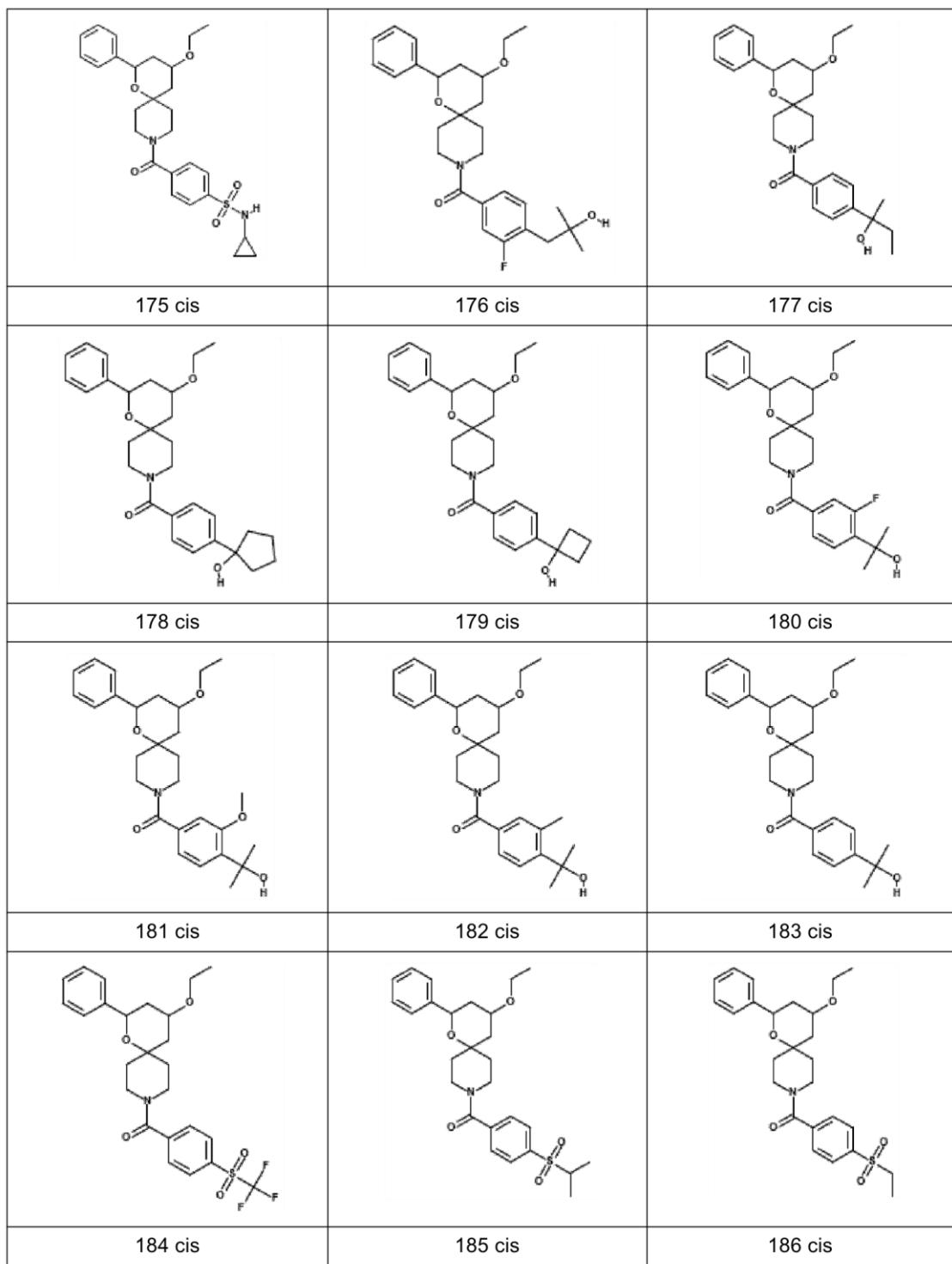


118 cis	119 cis	120 cis
121 cis	122 cis	123 cis
124 cis	125 cis	126 cis
127 cis	128 cis	129 cis
130 cis	131 cis	132 cis

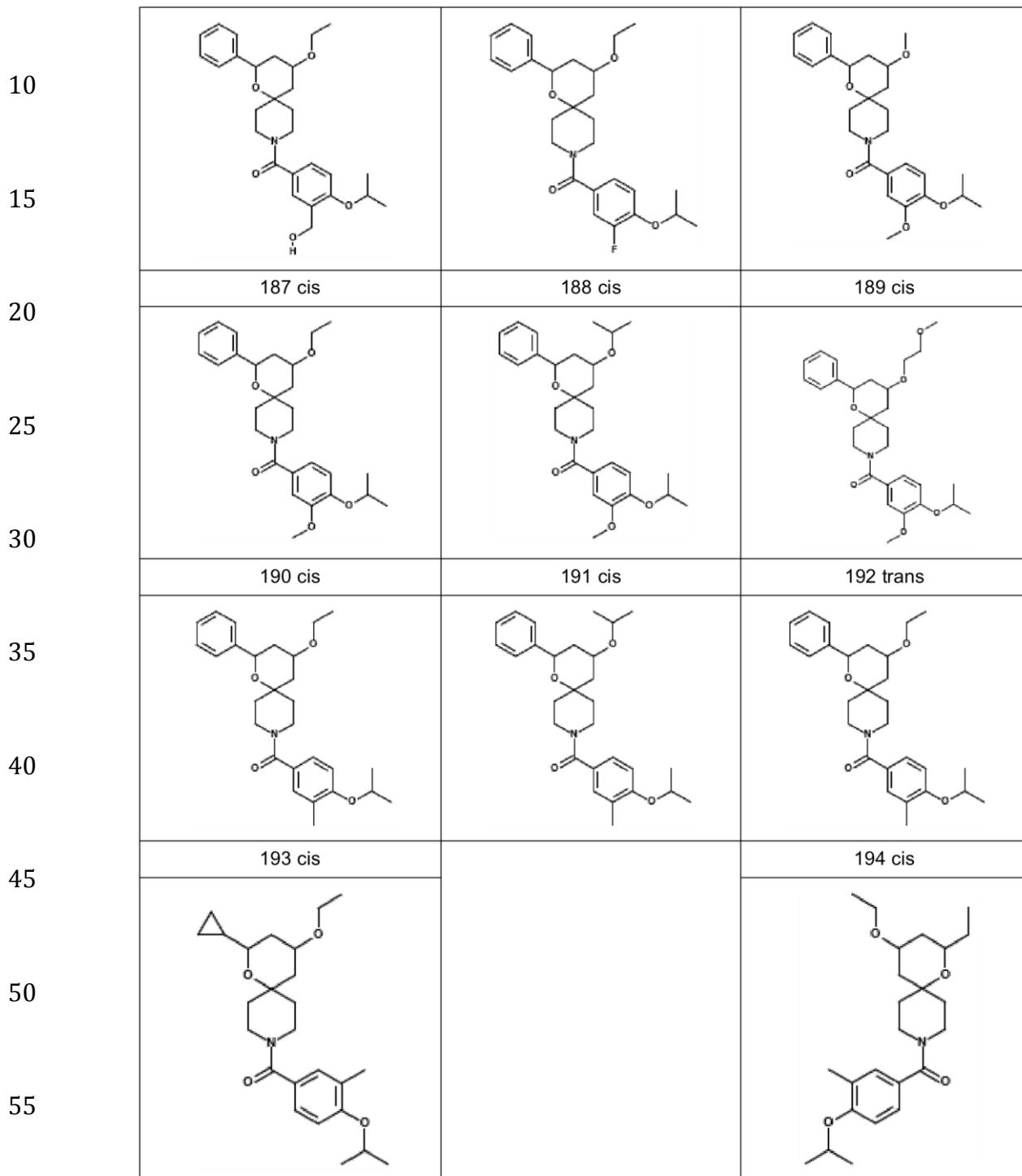




160 cis	161 cis	162 cis
163 cis	164 trans	165 trans
166 trans	167 cis	168 cis
169 cis	170 cis	171 cis
112 cis	173 cis	174 cis



5



- 60 [0058] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [0059] En otro aspecto, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para inhibir un canal de iones de sodio dependiente de voltaje en un paciente o una muestra biológica mediante la administración al paciente, o poner en contacto la muestra biológica, con un compuesto o composición de la invención. En otra realización, el canal de iones de sodio dependientes de voltaje es Nav 1,7.

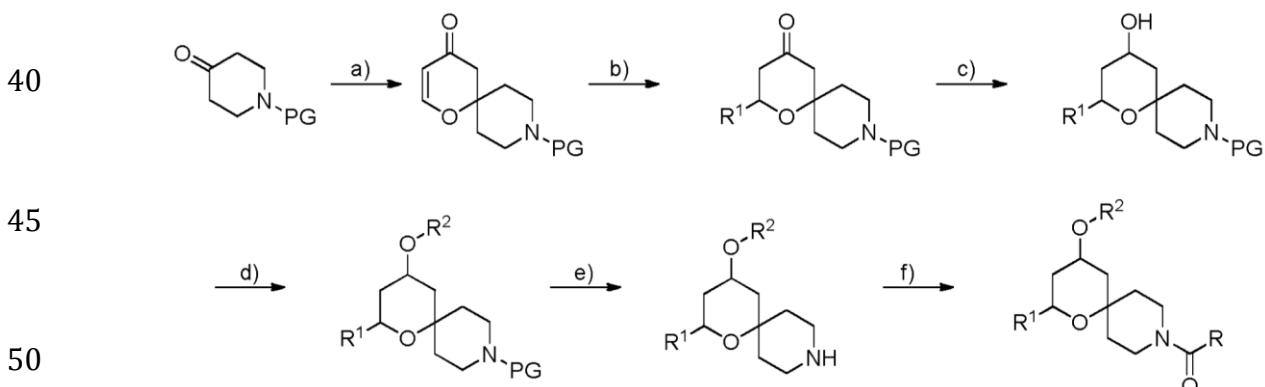
[0060] En otro aspecto, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, la epilepsia o las condiciones de la epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, la neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor fuerte o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor por cáncer, apoplejía, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el estrés o el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastro-intestinal abnormal, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención.

[0061] En otra realización, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para tratar o disminuir la gravedad del dolor del cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; el dolor lumbar neuropático; el dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; pancreático; dolor de IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza tensional, incluyendo, dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia post-herpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada a VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión del nervio periférico; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximal y distal; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor post-accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; el dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; las hernias; dolor en el pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, el dolor del cólico renal, el dolor obstétrico agudo, el dolor del parto; el dolor de cesárea; dolor agudo inflamatorio, quemadura y dolor por trauma; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zoster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial, incluyendo dolor sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de la lepra; dolor de la enfermedad de Behçet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo, incontinencia urinaria; hiperactividad de vejiga; síndrome de vejiga dolorosa; cystitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por angina.

[0062] Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando los siguientes métodos. A continuación se ilustran en el Esquema 1 a Esquema 8 métodos para preparar los compuestos de la invención.

35

Esquema 1



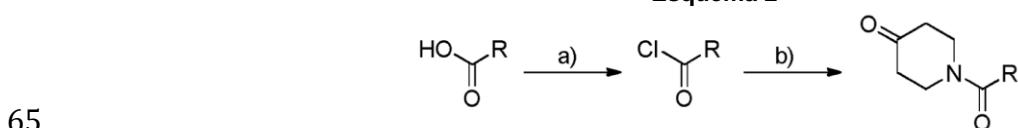
PG = grupo protector (Boc, CO₂Bn), LG = grupo saliente (Cl, Br, I, OMs, OTs).

55

a) 1) (1E)-3-[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi-N,N-dimetilo-buta-1,3-dien-1-amina, 2-butanol; 2) AcCl, Et₂O; b) R¹-MgBr, CuI, HMPA, TMSCl, tetrahidrofurano; c) NaBH₄, CeCl₃, MeOH; d) R²-LG, NaH, DMF; e) PG = Boc: TFA, CH₂Cl₂; f) agente de acoplamiento R-COOH (HATU, EDCI), base (Et₃N, Et₂NiPr), disolvente (DMF, CH₂Cl₂).

60

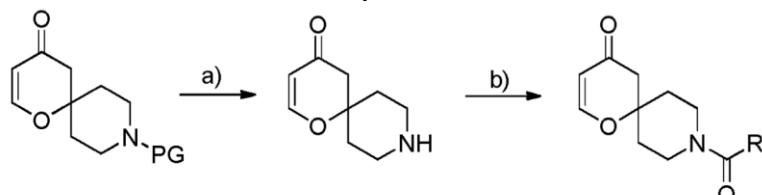
Esquema 2



a) SOCl_2 , CH_2Cl_2 ; b) piperidina-4-ona, NaOH , tolueno.

5

Esquema 3

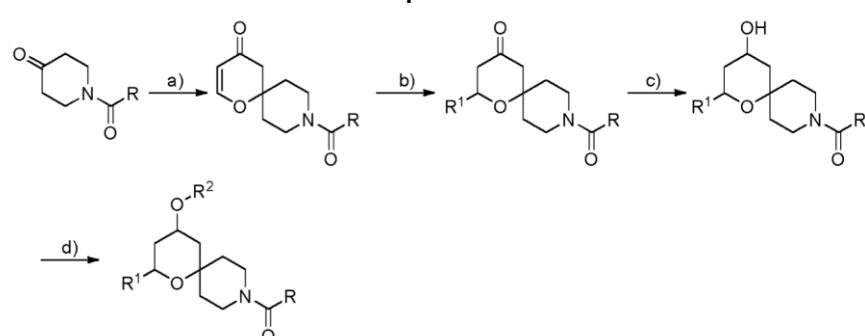


15

a) PG = Boc: TFA, CH_2Cl_2 ; b) Et_3N , RCOCl , CH_2Cl_2 .

20

Esquema 4

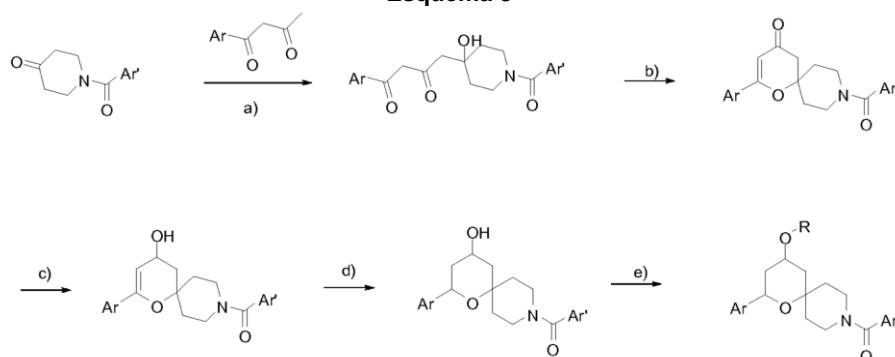


35

a) 1) (1E)-3-[tert-butilo(dimetilo)sililo]oxi-N,N-dimetilo-buta-1,3-dien-1-amina, 2-butanol; 2) AcCl , Et_2O b) $\text{R}^1\text{-MgBr}$, CuI , HMPA , TMSCl , THF ; c) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH ; $\text{DR}^2\text{-LG}$, NaH , DMF .

40

Esquema 5



45

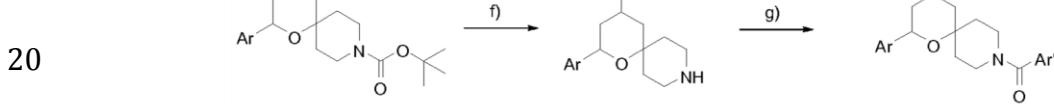
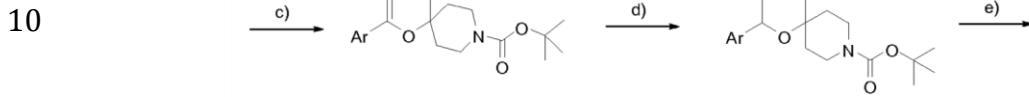
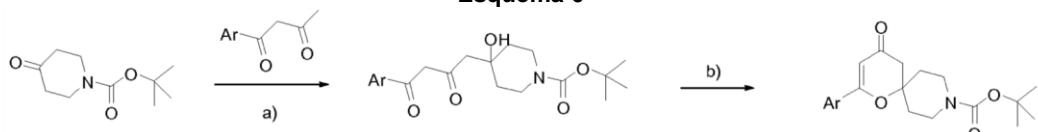
55

a) LDA, THF , -78°C -ta; b) PPTS , CH_2Cl_2 , microondas, 120°C ; c) NaBH_4 , MeOH , ta; d) H_2 , Pd/C , MeOH ; e) RX , NaH , DMF .

60

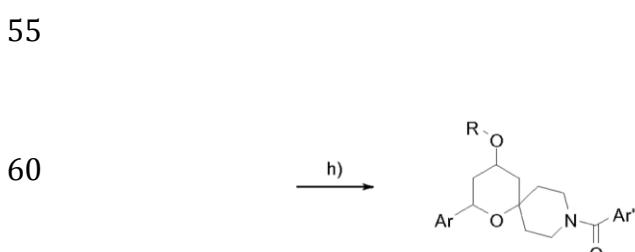
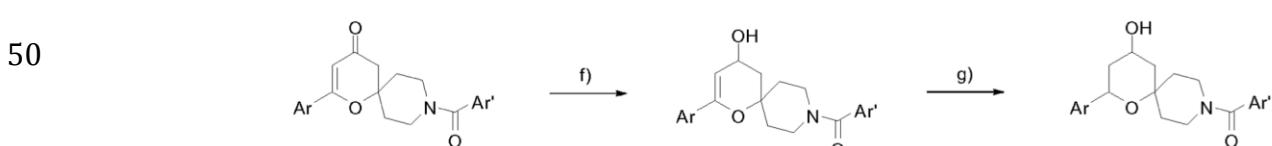
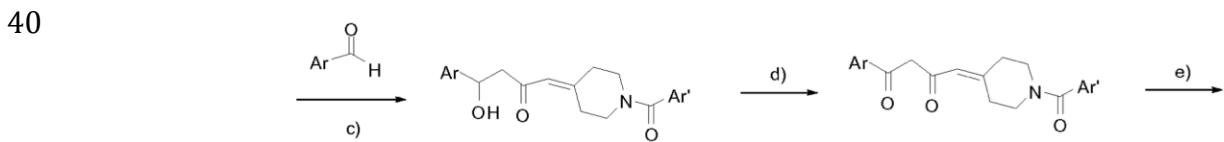
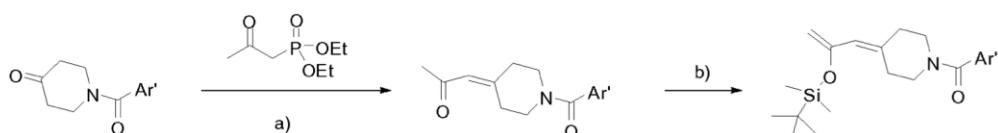
65

Esquema 6



25 a) LDA, THF, -78°C-ta; b) PPTS, CH₂Cl₂, microondas, 120°C; c) NaBH₄, MeOH, ta; d) H₂, Pd/C, MeOH; e) RX, NaH, DMF; f) TFA, CH₂Cl₂, Ta; g) ArcOCl, NEt₃, CH₂Cl₂ o ArCOOH, EDCl, DIEA, CH₂Cl₂, ta o ArCOOH, DIEA, HATU, DMF, ta.

Esquema 7



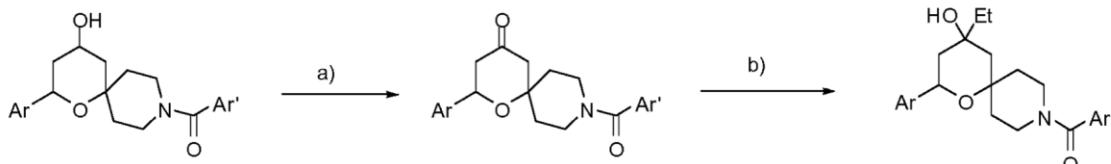
5

a) NaH, THF, ta; b) TBSOTf, TEA, CH₂Cl₂, 0°C; c) BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂, -78°C; d) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 0°C; e) HOAc, refluxo; f) NaBH₄, MeOH, ta; g) H₂, Pd/C, MeOH, ta; h) RX, NaH, DMF, ta.

10

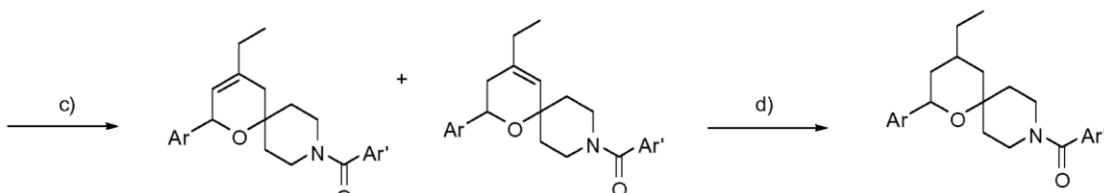
Esquema 8

15



20

25



30

a) DMP, CH₂Cl₂ 0°C-ta; b) EtMgBr, THF, 0°C; c) SOCl₂, piridina, CH₂Cl₂; d) H₂, Pd/C, EtOH, ta.

Usos. Formulación y Administración

35

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[0063] Tal como se discutió anteriormente, la invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales iónicos de sodio regulados por voltaje, y por lo tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones incluyendo, pero no limitado a dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio dolor, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, e incontinencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos, según lo estipulado en el presente documento, y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0064] Se apreciará que ciertos de los compuestos de invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un sujeto en necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

55

[0065] Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Tal como se utiliza aquí, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un canal de iones de sodio dependientes de voltaje.

[0066] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, de adición de ácido no tóxicas 5 son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, 10 aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, dimetilosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodohidrato, 2-hidroxi-dimetilosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, malonato, mdimetilosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilopropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, 15 estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales N⁺(C₁₋₄lquilo)₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualesquier grupos básicos que contienen nitrógeno de los compuestos descritos en el presente documento. El agua o productos solubles en aceite o dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, 20 amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0067] Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente, que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos, dispersión o suspensión líquida, 25 agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados a la forma de dosificación particular deseada a la superficie. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la 30 preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactuar de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla para estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que 35 pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sóblico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato potásico de hidrógeno, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, 40 poliacrilatos, ceras, polímeros de polietiloeno-polioxipropileno de bloques, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilocelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal 45 como propiloenglicol o polietiloenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como sulfato de laurilo sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes 50 también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

50 *Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

[0068] En aún otro aspecto, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para el tratamiento o 55 disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postoperatoria, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, la cabeza o dolor de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o el dolor del cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, o una 60 composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto en necesidad del mismo.

[0069] En ciertas realizaciones, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método de tratamiento o 65 disminución de la gravedad de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad intestinal

abormal gastroesofágica mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto en necesidad del mismo.

[0070] En ciertas realizaciones, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo.

5 En ciertas otras realizaciones, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o el cuello mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo. En todavía otras realizaciones, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor grave o intratable, dolor agudo, dolor postquirúrgico, dolor de espalda, el tinnitus o el dolor del cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo.

10 **[0071]** En ciertas realizaciones, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor del cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; el dolor lumbar neuropático; el dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, incluyendo, abdominal; pancreático; dolor de IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza tensional, incluyendo, dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, incluyendo, neuralgia post-herpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada a VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximal y distal; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor de post-mastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor post-apoplejía; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor post-operatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; el dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio; el dolor visceral agudo, incluido el dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; las hernias; etc; dolor en el pecho, incluyendo, dolor cardíaco; dolor pélvico, el dolor del cólico renal, el dolor obstétrico agudo, incluido, el dolor del parto; dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, quemadura y dolor por trauma; dolor intermitente agudo, incluyendo, endometriosis; dolor herpes zoster agudo; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial, incluyendo dolor sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de la lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital, incluyendo, incontinencia urinaria; hiperactividad de vejiga; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); o prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; angina inducida por el dolor mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo.

15 **[0072]** En ciertas realizaciones de la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático, o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, la neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor fuerte o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, tinnitus o dolor por cáncer.

20 **[0073]** Los compuestos y composiciones se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, la cabeza o dolor de cuello, dolor fuerte o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, el tinnitus o dolor por cáncer. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" tal como se utiliza aquí se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El

término "sujeto" o "paciente", tal como se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

[0074] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0075] Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propiloenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetiloformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietiloenglicos y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

[0076] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

[0077] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacteria, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

[0078] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfos con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0079] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con no irritantes adecuados excipientes o portadores tales como manteca de cacao, polietiloenglicol o una cera de suppositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0080] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con excipiente o al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietiloenglicos sólidos, sulfato de laurilo sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[0081] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietiloenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietiloenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0082] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión, tal como un estearato de magnesio y microcristalina celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0083] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Potenciadores de la absorción también pueden ser usados para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de proporción o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0084] Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de canales iónicos de sodio regulados por voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más de NaV1,1, NaV1,2, Nav1,3, Nav1,4, Nav1,5, Nav1,6, NaV1,7, NaV1,8, o NaV1,9, y por lo tanto, sin desear estar vinculado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de uno o más de NAV1,1, NaV1,2, Nav1,3, Nav1,4, Nav1,5, Nav1,6, NaV1,7, NaV1,8, NaV1,9 o se implica en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de NaV1,1, NaV1,2, Nav1,3, Nav1,4, Nav1,5, Nav1,6, NaV1,7, NaV1,8, NaV1,9 o se implica en una enfermedad en particular, la condición, o trastorno, la enfermedad, afección, o trastorno también puede denominarse una enfermedad, afección o trastorno mediado por "NaV1,1, NaV1,2, NaV1,3, NaV1,4, NaV1,5, NaV1,6, NaV1,7, NaV1,8 o NaV1,9.". Por consiguiente, en otro aspecto, los compuestos reivindicados se pueden usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1,1, NaV1,2, Nav1,3, Nav1,4, Nav1,5, Nav1,6, NaV1,7, NaV1,8, NaV1,9 o se implica en el estado de enfermedad.

[0085] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de NaV1,1, NaV1,2, Nav1,3, Nav1,4, Nav1,5, Nav1,6, NaV1,7, NaV1,8, o NaV1,9 puede ensayarse según los métodos descritos en general en los Ejemplos en el presente documento, o de acuerdo con métodos disponibles para un experto normal en la técnica.

[0086] En ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de NaV1,7 y/o NaV1,8.

[0087] Se apreciará también que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico que se desea alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o condición,

son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: opioides no analgésicos (indoles tales como etodolaco, indometacina, sulindac, tolmetina; naftilalcanonas tales como nabumetona; oxicams tales como piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como acetaminofeno; ácidos propiónicos tales como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina; salicilatos tales como aspirina, trisalicilato de magnesio de colina, diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles tales como fenillobutazona); o agonistas de opioides (narcóticos) (tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona hecho, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, y pentazocina). Además, los enfoques de analgésicos no farmacológicos se pueden utilizar en conjunción con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, anestesiológico (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgico (neurolisis de vías del SNC), neuroestimulador (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiátrico (terapia física, dispositivos ortóticos, diatermia), o psicológicos (métodos cognitivos-hipnosis, el biofeedback, o métodos conductistas) enfoques también pueden ser utilizados. Agentes terapéuticos apropiados adicionales o enfoques se describen en general en The Merck Manual, Decimoséptima Edición, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y el sitio web de la Food and Drug Administration, www.fda.gov.

[0088] En otra realización, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan entre los siguientes:

- (1) un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona hecho, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenillobutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepiraco;
- (3) un sedante de barbiturato, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metabital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- (4) una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- (5) un antagonista de H1 que tiene una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclidina;
- (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dcloralfenazona;
- (7) un relajante de músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoaxona, ciclobenzaprina, metocarbamol o orfrenadina;
- (8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, quinina de pirroloquinolina, cis-4-(fosfonometilo)-2- piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex(R), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenilo)-4-hidroxi-1-piperidinilo]-1-hidroxietilo}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-mdimeto-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridilo) quinazolina;
- (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiratmato o valproato;
- (12) un antagonista de taquicinina (NK), en particular un antagonista NK-3, NK-2 o NK-I, por ejemplo ([alfa]R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometilo)bencilo]-8,9, 10,11 tetrahidro-9-metilo-5-(4-metilo-fenilo)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2(R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]etoxi-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinilo]-metilo]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenilo]metiloamino]-2-fenilopiperidina (2S,3S);
- (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropacio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

(14) un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoixib;

5 (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;

(16) un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclintabant, Miraxion(R) o sarizotan;

10

(17) un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo capsazepina);

15 (18) un beta-adrenérgico tal como propranolol;

(19) un anestésico local tal como mexiletina;

(20) un corticosteroide tal como dexametasona;

20

(21) un agonista o antagonista del receptor 5-HT, en particular un agonista 5-HT1 B/I D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;

(22) un antagonista del receptor 5-HT2A tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenilo)-1-[2-(4-fluorofeniloetilo)]-4-piperidinamethanol (MDL- 100907);

25

(23) un colinérgico (nicotínico) analgésico, tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metilo-4-(3-piridinilo)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

(24) Tramadol (R);

30

(25) un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metilo-1-piperazinilo-sulfonilo)fenilo]-1-metilo-3-n-propilo-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-6-(3,4-metilenodioxifenilo)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(piperazina-1-ilo-1-sulfonilo-4-etilo-)fenilo]-5-metilo-7-propilo-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetilo-2-butoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-etilo-3-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-<i>j</i>pirimidina-7-ona, 5-(5-acetilo-2-propoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-isopropilo-3-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-<i>j</i>pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilopiperazina-1-ilsulfonilo)piridina-3-ilo]-3-etilo-2-[2-metoxietilo]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetilo)-pirrolidina-1-ilo]-N-(pirimidina-2-ilmetilo)-pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metilo-7-oxo-3-propilo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5-ilo)-N-[2-(1-metilopirrolidin-2-ilo)etilo]-4-propoxibencenosulfonamida;

40

(26) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3 -metilo gabapentina, (1[alfa], 3[alfa], 5[alfa]) (3-amino-metilo-biciclo[3.2.0]hept-3-ilo)-ácido acético, (3S,5R)-3-aminometilo-5-metilo-ácido heptanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido heptanoico, (3S,5R)-3-aminoácido 5-metilo-ácido octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxy)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencilo)-prolina, [(1R,SR,6S)-6-(aminometilo)biciclo[3.2.0]hept-6-ilo]ácido acético, 3-(1-aminometilociclohexilmetilo)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetilo)-cicloheptilo]-metiloamina, (3S,4S)-(1-aminometilo-3,4-dimetilo-ciclopentil)-ácido acético, (3S,5R)-3-aminometilo-5-metilo-ácido octanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido nonanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido octanoico, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilo-ácido heptanoico y (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilo-ácido octanoico;

50

(27) un cannabinoide;

(28) antagonista de receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluRI);

55

(29) un inhibidor de recaptación de serotonina tales como sertralina, desmetilosertalina de metabolito de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram de metabolito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

60

(30) un inhibidor de recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprión, hidroxibuproprión de metabolito de buproprión, nomifensina y viloxazina (Vivalan(R)), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tales como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

(31) un inhibidor dual de recaptación de serotonina-noradrenalina, tales como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina de metabolito de venlafaxina, clomipramina, desmetilocloclomipramina de metabolito de clomipramina, duloxetina, milnacipran y imipramina;

5 (32) un inhibidor de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)-amino]etilo]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-2-metilo-L-cisteína, (2S,5Z)-2-amino-2-metilo-7-[(1-iminoetilo)amino]-5-ácido heptenoico, 2-[[1R,3S]-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)-butilo]S-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[[1R,3S]-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[1R,3S]-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-6-(trifluorometilo)-3 piridinacarbonitrilo, 2-[[1R,3S]-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobenciloamino)etilo]fenilo]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetilodisulfuro;

10 (33) un inhibidor de acetilocolinesterasa tal como donepezilo;

15 (34) un antagonista de prostaglandina E2 de subtipo 4 (EP4) tal como 7V-[(2-[4-(2-etilo-4,6-dimetilo-1H-imidazo[4,5-c] piridina-1-ilo)fenilo]etilo]amino)-carbonilo]-4-metilobencenosulfonamida o 4-[(15)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)-piridina-3-ilo]carbonilo]amino)etilo]ácido benzoico;

20 (35) un antagonista de leucotrieno B4; tal como 1-(3-bifenilo-4-ilmetilo-4-hidroxi-croman-7-ilo)-ácido ciclopantanocarboxílico (CP-105696), 5-[2-(2-carboxietilo)-3-[6-(4-metoxifenilo)-5E- hexenilo]oxifenoxi]ácido valérico (ONO- 4057) o DPC-11870,

25 (36) un inhibidor de 5-lipoxygenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-ilo]fenoxi-metilo]-1-metilo-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetilo-6-(3-piridilmétilo), 1,4-benzoquinona (CV-6504);

30 (37) un bloqueador de canal de sodio, tal como lidocaína;

35 (38) un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0089] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[0090] Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases aquí, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En todavía otro aspecto, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases aquí, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes US 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, glicol de polietiloeno, ácido poliláctico, acetato de etiloeno de vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente cubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietiloenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

[0091] Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de uno o más de NaV1,1, NaV1,2, NaV1,3, NaV1,4, NaV1,5, NaV1,6, NaV1,7, NaV1,8, o NaV1,9, la actividad en una muestra biológica o en un sujeto, mediante la administración al sujeto, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0092] La inhibición de uno o más de NaV1,1, NaV1,2, NaV1,3, NaV1,4, NaV1,5, NaV1,6, NaV1,7, NaV1,8, NaV1,9 o actividad en una muestra biológica de la muestra es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan al estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales iónicos de sodio.

65 EJEMPLOS

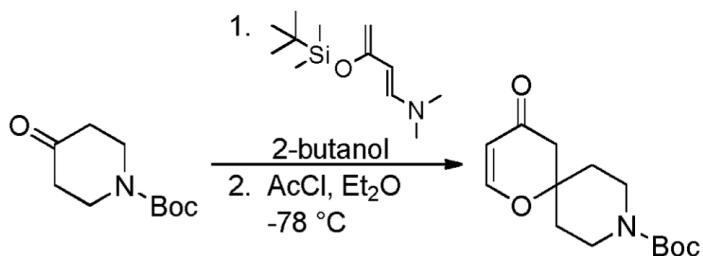
[0093] Métodos generales. ^1H RMN (400 MHz o 300 MHz) y espectros ^{13}C RMN (100 MHz) se obtuvieron como soluciones en deuterioacetonitrilo (CD_3CN), cloroformo-d (CDCl_3), deuterometanol (MeOD-d_4), o dimetilosulfóxido-D₆ (DMSO). Se obtuvieron espectros de masas (MS) utilizando un sistema de Applied Biosystems API EX LC/MS equipado con una Phenomenex 50 x 4,60 mm luna-5 μ columna C18. El sistema de elución LC/MS era 1-99% o 10-99% de acetonitrilo en H_2O con 0,035% v/v ácido trifluoroacético, 0,035% v/v de ácido fórmico, HCl 5 mM o formiato de amonio 5 mM usando un gradiente lineal de 3 o 15 minutos y un caudal de 12 ml/minuto. Cromatografía en gel de sílice se realizó usando gel-60 de sílice con un tamaño de partícula de malla 230-400. Piridina, diclorodimetilo (CH_2Cl_2), Tetrahidrofurano (THF), dimetiloformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), metanol (MeOH), y 1,4-dioxano eran de botellas Aldrich Sure-Seal mantenidas bajo Nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se indique lo contrario.

[cis-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo)etilo)fenilo]metanona

15 **Etapa 1: terc-butilo 8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato**

[0094]

20



25

30

[0095] terc-butilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato (19,3 g, 96,7 mmol) se colocó en un matraz secado al horno. Se añadió 2-butanol (140 ml). La solución de color amarillo claro se purgó con argón durante 2 min. (1E)-3-[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi-N,N-dimetilo-buta-1,3-dien-1-amina (20,0 g, 87,9 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente (baño de agua) bajo gas argón. La solución se volvió de color marrón oscuro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente bajo vacío. Se añadió éter dietílico anhidro (100 ml) y se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico anhidro (300 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,50 ml, 106 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml). Se añadió agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite de color rojo oscuro en bruto se purificó por cromatografía de columna (20-30% acetato de etilo-Hex) para proporcionar 17,5 gramos de aceite de color amarillo-naranja. Se recogió en hexanos (40 ml) a 60°C y se sembró con material cristalino. Inmediatamente, se observaron sólidos cristalinos blancos. La mezcla se dejó en agitación mientras se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos cristalinos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con hexano para proporcionar terc-butilo 8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato (12,09 g) como un polvo cristalino amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 5,42 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 3,86 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 2H), 3,24 - 3,8 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,12 - 2,2 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 267,15, encontrado 268,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,13 minutos (3 minutos de ejecución).

35

40

45

[0096] El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento descrito más arriba:

50

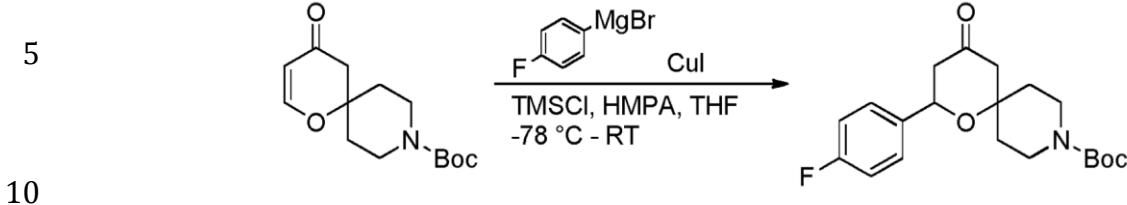
Producto	Precursor
bencilo 8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato	bencilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato

55

Etapa 2: terc-butilo 10-(4-fluorofenilo)-8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

60

65



[0098] Se añadió a un matraz secado al horno bajo gas argón yoduro de cobre (1,28 g, 6,73 mmol) seguido de THF anhidro (125 ml). La suspensión se enfrió a -78°C antes de la adición gota a gota de (4-fluorofenilo)bromuro de magnesio (33,7 ml de 2 M en éter dietílico, 67,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió HMPA (23,4 ml, 135 mmol), y se dejó que la mezcla de reacción se agitara adicionalmente a 78°C durante 30 minutos. En un matraz separado, TMSCl (17,1 ml, 135 mmol) se añadió lentamente a una solución de terc-butilo 8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (3,00 g, 11,2 mmol) en THF (10 ml). A continuación, esta solución se transfirió lentamente a la mezcla de reacción a -78°C. A continuación, la mezcla espesa blanca opaca resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción gris obtenida se añadió un cloruro de amonio saturado (75 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, y volátiles se eliminaron a presión reducida. El volumen restante de 1/3 se mezcló con acetato de etilo (100 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (23 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purificó por cromatografía en columna (20-40% acetato de etilo/hexano) para proporcionar terc-butilo 10-(4-fluorofenilo)-8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (3,81 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,3 (m, 2H), 4,83 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,32 (ddd, J = 13,4, 11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,61 (ddd, J = 14,0, 3,1, 1,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 13,9, 1,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,4, 5,8, 3,2 Hz, 1H), 1,68 (ddd, J = 13,4, 11,5, 4,8 Hz, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 9H). ESI-MS m/z calc. 363,18, encontrado 364,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,81 minutos (3 minutos de ejecución).

[0099] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

35

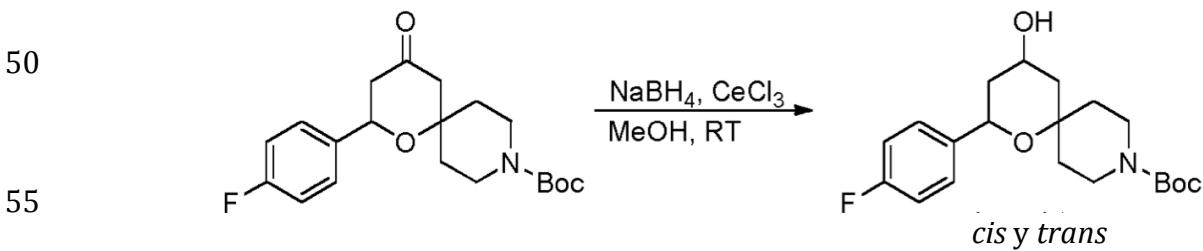
Reactivos de Grignard	Producto
bromuro de fenilmagnesio	terc-butilo 8-oxo-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato
(3-fluorofenilo)bromuro de magnesio	terc-butilo 10-(3-fluorofenilo)-8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

40

bromuro de vinilmagnesio	de	bencilo carboxilato	8-oxo-10-vinil-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-
--------------------------	----	---------------------	---

45 Etapa 3: *cis* y *trans* terc-butilo 10-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

[0100]



[0101] A una solución de terc-butilo 10-(4-fluorofenilo)-8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (2,00 g, 5,50 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió tricloruro de cerio (1,49 g, 6,05 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de borohidruro de sodio (250 mg, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio saturado (50 ml) para extinguir la reacción. Se agitó durante 5 minutos, y se extrajo con acetato de etilo (3 X 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (20-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar terc-butilo *cis*-4-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-

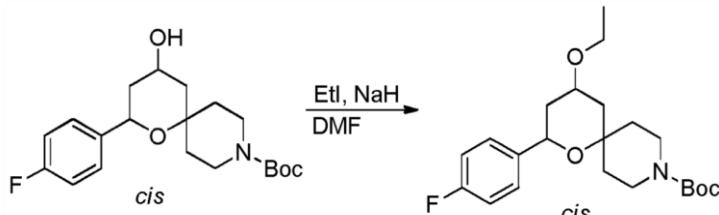
carboxilato (749 mg) y terc-butilo *trans*-10-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (644 mg). *Cis*-isómero: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, $J = 8,8, 5,8, 2,5$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 6,1,3,0$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,27 (ddd, $J = 13,2, 10,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,71 (ddd, $J = 11,9, 11,0, 2,9$ Hz, 2H), 1,64-1,55 (m, 4H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 365,20, encontrado 366,3-($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,54 minutos (3 minutos de ejecución). *trans*-isómero: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,03 (ddd, $J = 10,7, 5,9, 2,5$ Hz, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,13 (ddd, $J = 11,3, 6,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,26 (ddd, $J = 13,3, 10,4, 4,6$ Hz, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,23 (ddd, $J = 10,3, 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 2,12 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 1,96 (ddd, $J = 12,5, 4,6, 1,8$ Hz, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,49-1,43 (m, 9H), 1,43-1,27 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 365,20, encontrado 366,5 ($\text{M}+1$) $^+$. Tiempo de retención: 1,63 minutos (3 minutos de ejecución).

[0102] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Producto	Cetona
terc-butilo <i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecane-3-carboxilato	de terc-butilo 8-oxo-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro [5,5]undecano-3-carboxilato
de terc-butilo <i>cis</i> -10-(3-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro [5,5] undecano-3-carboxilato	de terc-butilo 10-(3-fluorofenilo)-8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

Etapa 4: *cis*-terc-butilo-8-etoxy-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

[0103]



[0104] A una solución de terc-butilo *cis*-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (749 mg) en DMF (15 ml) se añadió hidruro de sodio (410 mg, 10,3 mmol) (60% en peso en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de la adición de yododimetilo (5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (1 3 75 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 X 75 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna (10-20% acetato de etilo/hexano) para proporcionar terc-butilo *cis*-8-etoxy-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (510 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,03 (ddd, $J = 10,8, 5,9, 2,5$ Hz, 2H), 4,52 (dd, $J = 11,8, 1,7$ Hz, 1H), 3,76 (tt, $J = 11,1, 4,3$ Hz, 3H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,26 (ddd, $J = 13,3, 10,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,28 (ddt, $J = 12,3, 4,0, 1,9$ Hz, 1H), 2,13 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,97 (ddd, $J = 12,6, 4,4, 1,8$ Hz, 1H), 1,63 (dd, $J = 10,6, 4,5$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,50-1,29 (m, 3H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 393,23, encontrado 394,4-($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 2,03 minutos (3 minutos de ejecución).

[0105] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Producto	Precursor de alcohol
terc-butilo <i>cis</i> -8-etoxy-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato	terc-butilo <i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato
terc-butilo <i>cis</i> -8-etoxy-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato	terc-butilo <i>cis</i> -10-(3-fluorofenilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

Etapa 5: *cis*-8-etoxy-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano

[0106]

5

10

20

25

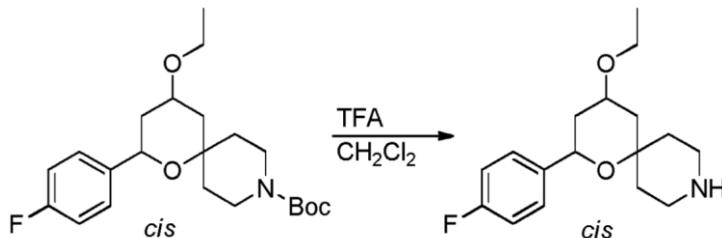
30

35

40

45

50



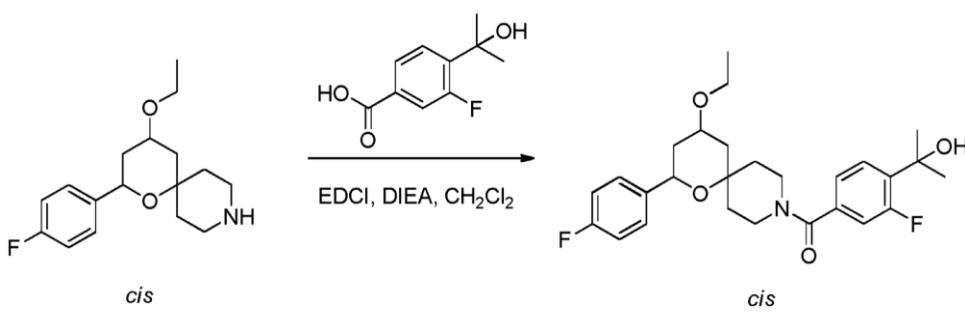
[0107] A una solución terc-butilo *cis*-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (510 mg, 1,30 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió una solución 1: 1 de ácido trifluoroacético (1 ml) en CH_2Cl_2 (1 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 1 N NaOH acuoso (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *cis*-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano (520 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,31 (m, 2H), 7,10-6,98 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,76 (ddd, $J = 15,7, 11,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,66-3,46 (m, 2H), 3,09 (dt, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 2,69-2,21 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,50-1,24 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 293,18, encontrado 294,5 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,97 minutos (3 minutos a plazo).

[0108] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Producto	Precursor
<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	terc-butilo <i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato
<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	terc-butilo <i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

Etapa 6: [*cis*-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)fenilo]metanona

[0109]



[0110] A una solución de *cis*-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano (75 mg, 0,26 mmol) y 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)ácido benzoico (56 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió EDCI (54 mg, 0,28 mmol). Diisopropiloetiloamina (134 μL , 0,767 mmol) se añadió último. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (0-50% EtOAc-Hex) para proporcionar [*cis*-8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)fenilo]metanona (28,3 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Hz, 2H), 7,14-2,7 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 4,60-4,30 (m, 2H), 3,77 (br s, 1H), 3,65-3,05 (m, 6H), 2,27 (br s, 2H), 2,23-1,64 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,62-1,30 (m, 5H), 1,22 (dd, $J = 16,6, 9,6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 473,24, encontrado 474,5 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,63 minutos (3 minutos de ejecución).

[0111] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Producto	Amina	Ácido carboxílico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-cloro-4-isopropoxi-ácido benzoico
N-ciclopropilo-4-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carbonyl]bencenosulfonamida	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(ciclopropilosulfamoyl)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metilo-propilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(propilo 1-hidroxi-1-metilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(1-hidroxiciclopentil)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(1-hidroxiciclobutil)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)-3-metoxi-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)-3-ácido metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)-3-metilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(1-metiloethilo-1-hidroxi)-3-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metiloethilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(etilo 1-hidroxi-1-metilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(trifluorometilosulfonilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(trifluorometilosulfonilo)ácido benzoico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropilosulfonilofenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropilosulfonilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-etylotosulfonilofenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-etylotosulfonilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-3-(hidroximetilo)-4-isopropoxifenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-(hidroximetilo)-4-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>fenilo</i> -3-fluoro-4-isopropoxi)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-2-isopropoxifenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-3-isopropoxifenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxifenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-ácido benzoico
[4-(difluorometilosulfonilo)fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(difluorometilosulfonilo)ácido benzoico
[Trans-8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>fenilo</i> -4-isopropoxi-3-metoxi)-metanona	(Trans-8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-3-metoxi-ácido benzoico
[Trans-8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>fenilo</i> -3-fluoro-4-isopropoxi)-metanona	<i>trans</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-isopropoxi-ácido benzoico
[Trans-8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)fenilo]-metanona	<i>trans</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-3-metoxi-ácido benzoico
[4-(difluorometilosulfonilo)fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(difluorometilosulfonilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-3-fluoro-4-isopropoxi-fenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico
N-ciclopropilo-4-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]bencenosulfonamida	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(ciclopropilosulfamoil)ácido benzoico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-etoxi-3-metoxi-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-etoxi-3-metoxi-ácido benzoico
5-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-2-isopropoxi-benzonitrilo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-ciano-4-isopropoxi-ácido benzoico
(4-etoxi-3-fluoro-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-etoxi-3-fluoro-ácido benzoico
5-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-2-isopropilosulfonilo-benzonitrilo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-ciano-4-isopropilosulfonilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-3-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-ethilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-propoxifenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-ácido propoxibenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2-metoxietoxi)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(2-metoxietoxi)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(propilo-1-hidroxi-2-metilo-)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(propilo 1-hidroxi-2-metilo-)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-ácido O ₃ -metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-3-metoxi-4-propoxi]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-metoxi-4-propoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-metoxi-4-[(1S)-1-metilopropoxi]fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-metoxi-4-[(1S)-1-metilopropoxi]ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ácido benzoico
(4-terc-butoxi-3-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-terc-butoxi-3-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isobutoxi-3-metoxi]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-isobutoxi-3-metoxi-ácido benzoico
[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(difluorometoxi)-3-metoxi-ácido benzoico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-metoxi-3-(trifluorometilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[5-isopropoxi-6-metilo-2-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	5-isopropoxi-6-metilo-piridina 2-ácido carboxílico
4-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-N-metilo-bencenosulfonamida	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(metilosulfamoil)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropilosulfonilo-3-metilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-isopropilosulfonilo-3-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-isopropoxi-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	6-isopropoxipiridina-3-ácido carboxílico
5-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-2-isopropoxi-benzonitrilo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-ciano-4-isopropoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-etilo-3-metoxi]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-etilo-3-metoxi-ácido benzoico
(4-ciclopropilofenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-ciclopropilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-metilo-2-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	6-metilopiridina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-metoxi-2-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	6-metoxi-piridina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-metoxi-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-metoxi-piridina-3-ácido carboxílico
benzofuran-2-ilo-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	benzofuran-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilO ₂ -metoxi-4-metilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-metoxi-4-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-2-metoxi-5-metilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-metoxi-5-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-3-metoxi-2-metilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-metoxi-2-metilo-ácido benzoico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-metoxi-6-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-metoxi-6-metilo-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo 5-fluoro-2-metoxi)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-fluoro-2-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-fluoro-5-metoxi)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-fluoro-5-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-fluoro-4-metoxi)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-fluoro-4-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(1-isoquinolilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	isoquinolina-1-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(2-quinolil)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	quinolina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(1-metiloindol-3-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	1-metiloindol-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(2-metilo-5-fenolopirazol-3-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-metilo-5-fenolopirazol-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(1-piperidilo)-4-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(1-piperidilo)piridina-4-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina 3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(5-metilo-1-fenolopirazol-4-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-metilo-1-fenolopirazol-4-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(1-metilo-5-fenolopirazol-3-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	1-metilo-5-fenolopirazol-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-metoxi-2-(trifluorometilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-metoxi-2-(trifluorometilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-metoxi-4-(trifluorometilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-metoxi-4-(trifluorometilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[1-(4-fluorofenilo)-5-metilo-pirazol-4-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	1-(4-fluorofenilo)-5-metilo-pirazol-4-ácido carboxílico
(3,5-difluoro-2-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3,5-difluoro-2-metoxi-ácido benzoico
(4,5-difluoro-2-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4,5-difluoro-2-metoxi-ácido benzoico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-fluoro-4-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-fluoro-4-metilo-ácido benzoico
[2-(difluorometilo)fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(difluorometilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(3-quinolilolo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	quinolina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-4-metoxi-2-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-metoxi-2-metilobenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(4-morfolinofenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-ácido morfolinobenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-quinoxalina-5-ilo-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	quinoxalina-5-ácido carboxílico
(4-cloro-3-fluoro-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-cloro-3-fluoro-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-3-fluoro-2-metoxi)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-2-metoxi-ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina 3-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-3-fluoro-2-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-fluoro-2-metilo-ácido benzoico
(3-cloro-4-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-cloro-4-ácido metoxibenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(2-morfolinofenilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-ácido morfolinobenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-metoxi-3-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-metoxi-3-ácido metilobenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(metoximetilo)fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(metoximetilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-2-fluoro-5-metilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-fluoro-5-metilo-ácido benzoico
[2-(dimetiloamino)-4-piridilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(dimetiloamino)piridina-4-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(etiloamino)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(etiloamino)piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(2-etoxy-3-piridilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-etoxypiridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(5-etoxy-2-piridilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-etoxypiridina-2-ácido carboxílico

[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(7-metiloimidazo[1,2-a]piridina-2-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	7-metiloimidazo[1,2-a]piridina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(6-metiloimidazo[1,2-a]piridina-2-ilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-metiloimidazo[1,2-a]piridina-2-ácido carboxílico
(2-terc-butilo-4-piridilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-terc-butilpiridina-4-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(isopropiloamino)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(isopropiloamino)piridina-3-ácido carboxílico
[3-(difluorometoxi)fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-(difluorometoxi)ácido benzoico
[2-(difluorometoxi)fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(difluorometoxi)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[5-(trifluorometilo)-2-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-(trifluorometilo)piridina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(2-pirrolidina-1-ilo-3-piridilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-pirrolidina-1-ilpiridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(6-pirrolidina-1-ilo-3-piridilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-pirrolidina-1-ilpiridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(isobutilamino)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(isobutilamino)piridina-3-ácido carboxílico
(5-cloro-2-etoxi-3-piridilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-cloro-2-etoxi-piridina-3-ácido carboxílico
[2-(dimetiloamino)-3-piridilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(dimetiloamino)piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(4-metoxi-2-quinolil)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-metoxi-quinolina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-(1-piperidilo)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-(1-piperidilo)piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(1-piperidilo)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(1-piperidilo)piridina-3-ácido carboxílico
(2-terc-butilo-5-ciclopropilo-pirazol-3-ilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-terc-butilo-5-ciclopropilo-ácido pirazol-3-ácido carboxílico
[3-(difluorometoxi)-4-metoxi-fenilo]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-(difluorometoxi)-4-metoxi-ácido benzoico

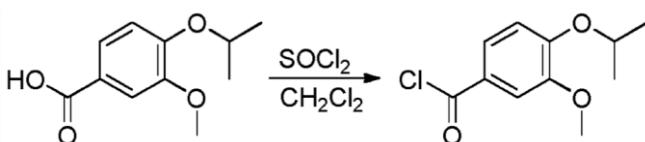
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>fenilo</i> -3-metilo-4-morfolinico)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-metilo-4-ácido morfolinobenzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(morfolinometilo) <i>fenilo</i>]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(morfolinometilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>3-isoquinolilo</i>)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	isoquinolina-3-ácido carboxílico
(2,6-dimetoxi-3-piridilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2,6-dimetoxi-piridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>6-quinolilo</i>)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	quinolina-6-ácido carboxílico
(2-cloro-4-fluoro-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-cloro-4-fluoro-ácido benzoico
1,3-benzotiazol-6-ilo-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	1,3-benzotiazol-6-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[5-(<i>p</i> -tolilo)isoxazol-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-(<i>p</i> -tolilo) de ácido isoxazol-3-ácido carboxílico
(6-cloroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina-2-ilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-cloroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina 2-ácido carboxílico
(2-cloro-4-metilosulfonilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	2-cloro-4-metilosulfonilo-ácido benzoico
6-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-2-metilo-piridina-3-carbonitrilo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-ciano-6-metilopiridina-2-ácido carboxílico
[4-(difluorometoxi) <i>fenilo</i>]-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(difluorometoxi)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>5-pirrolidina-1-ilo</i> -2-piridilo)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	5-pirrolidina-1-ilo-piridina-2-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(<i>6-morfolino-3-piridilo</i>)-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	6-morfolinopiridina-3-ácido carboxílico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo) <i>fenilo</i>]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo) <i>fenilo</i>]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)ácido benzoico
[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo) <i>fenilo</i>]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano	3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)ácido benzoico

5	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(propoxi-2-hidroxi-2-metilo)-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)ácido benzoico
10	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(2-metilo-propoxi-2-fluoro)-3-ácido metoxi-ácido benzoico
15	5-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonilo]-2-metoxi-benzonitrilo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-ciano-4-metoxi-ácido benzoico
20	(2,4-dimetoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2,4-ácido dimetoxibenzoico
25	2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2,3-dihidro-benzofuran-7-ácido carboxílico
30	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3,5-dimetilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-isopropoxi-3,5-dimetilo-ácido benzoico
35	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[2-metoxifenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-ácido metoxibenzoico
40	croman-8-ilo-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	croman-8-ácido carboxílico
45	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[o-tolilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-ácido metilobenzoico
50	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-metoxi-3-metilo-fenilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-metoxi-3-ácido metilobenzoico
55	[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[6-isopropoxi-5-metilo-3-piridilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	6-isopropoxi-5-metilo-piridina-3-ácido carboxílico
60	(2-etoxy-3-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	2-etoxy-3-metilo-ácido benzoico
65	(3,5-dimetoxi-4-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-metanona	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3,5-dimetoxi-4-metilo-ácido benzoico

50 1-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-ona

Etapas 1: 4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil cloruro

[0112]



[0113] A una solución en agitación de 4-isopropoxi-3-metoxi-ácido benzoico (40,0 g, 190,3 mmol) en diclorometano anhídrido (400 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de tionilo (27,8 ml, 381 mmol). Después, la

reacción se transfirió de un baño de agua a temperatura ambiente a un baño de aceite que después se calentó a 30°C. La solución se dejó en agitación durante la noche a 30°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la adición de cloruro de tionilo adicional (10,0 ml, 137 mmol). La reacción se dejó en agitación a 40°C durante 3 horas. Despues de la terminación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, azeotrofando con tolueno para proporcionar 4-isopropoxi-3-metoxi-cloruro de bencilo 44,3 g) como un aceite amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0114] El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento descrito más arriba:

10

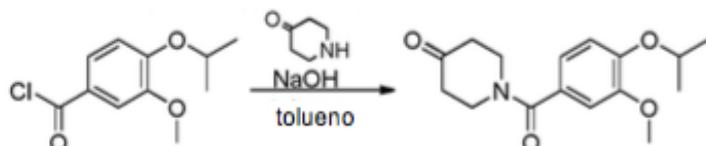
Producto	Ácido carboxílico
4-isopropoxi-3-metilo-cloruro de benzoil	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico

15

Etapa 2: 1-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-ona

[0115]

20



25

[0116] Hidrato de hidrocloruro de piperidina-4-ona (29,2 g, 190 mmol) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (95 ml de 2,0 M, 190 mmol). Despues, la solución transparente resultante se agitó bajo nitrógeno en un baño de agua con hielo. 4-isopropoxi-3-metoxi-cloruro de benzoil (43,5 g, 190 mmol) se disolvió en tolueno (90 ml) para proporcionar un volumen final de 100 ml. Esta solución se añadió gota a gota en porciones de 2 ml seguido de la adición de 1 ml de un hidróxido sódico acuoso (48 ml de 4,0 M, 192 mmol) solucón. Este proceso se repitió hasta que ambos reactivos se añadieron completamente. Cuando se complete, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla CH₂Cl₂ (250 ml) seguido de agua (200 ml). La mezcla se mezcló bien en un embudo de separación, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2X 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón oscuro. La purificación se realizó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-ona (16,56 g) como una luz de aceite marrón claro que cristalizó a un sólido de color tostado ligeramente blanco al reposar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 1H), 3,90-3,88 (br s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,51 (s, 4H), 1,40 (d, J = 6,1Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 291,15, encontrado 292,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,94 minutos (3 minutos de ejecución).

40

[0117] El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento descrito más arriba:

45

Producto	cloruro de ácido
1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)piperidina-4-ona	4-isopropoxi-3-metilo-cloruro de benzoil

3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona

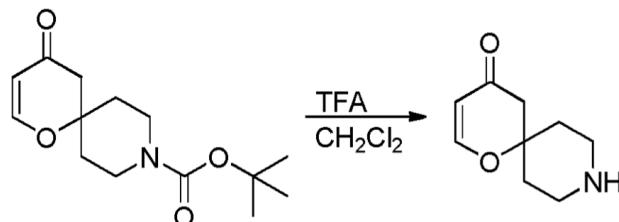
50

Etapa 1: 11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona

[0118]

55

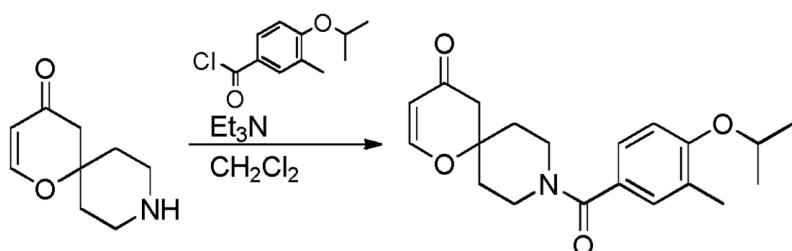
60



5 [0119] A una solución terc-butilo 8-oxo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato (200 mg, 0,748 mmol) en CH₂Cl₂ (2,4 ml) se añadió TFA (0,6 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se eliminó. El material en bruto se evaporó de nuevo a partir de tolueno (2x) y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona (300 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 6,1Hz, 1H), 5,57 (d, J = 6,1Hz, 1H), 3,45 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 24,1, 12,7 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,38 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,98 (td, J = 14,8, 4,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 167,09, encontrado 168,2 (m+1)⁺; Tiempo de retención: 0,17 minutos (3 minutos de ejecución).

10 Etapa 2: 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona

[0120]



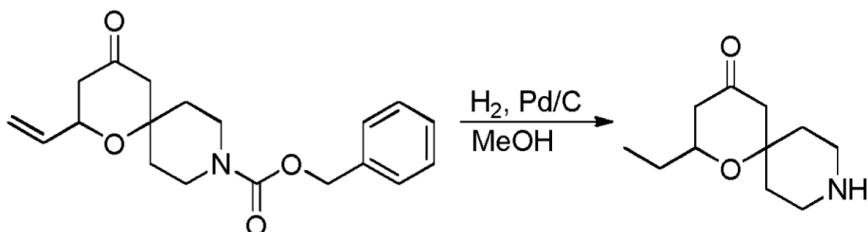
25 [0121] A una solución de 11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona; 2,2,2-ácido trifluoroacético (2,42 g, 8,6 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se añadió trietiloamina (10,9 ml, 78,2 mmol) seguido de la adición de cloruro de 4-isopropoxi-3-metilo-benzoilo (1,83 g, 8,60 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (30-50% acetato de etilo-Hex) para proporcionar 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona (2,65 g) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,1Hz, 1H), 5,43 (d, J = 6,1Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,43-3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 343,18, encontrado 344,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,50 minutos (3 minutos de ejecución).

30

35 10-etilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona

40 Etapa 1: 10-etilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona

[0122]

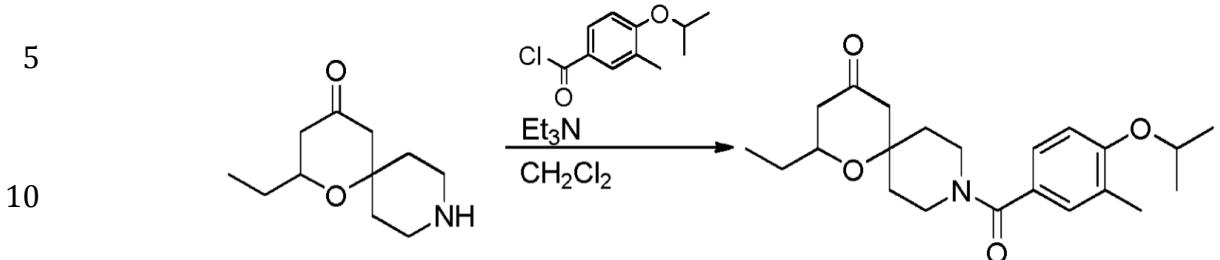


55 [0123] Una solución de bencilo 8-oxo-10-vinilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (380 mg, 1,15 mmol) en MeOH (30 ml) se purgó con N₂ durante 2 minutos. Se añadió paladio (10% sobre carbono) (50 mg, 0,047 mmol). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente usando balón de hidrógeno durante 24 h. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 10-etilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]-8-ona undecan (243 mg) como un aceite espeso de color amarillo claro que se usó directamente en el siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 197,14, encontrado 198,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,17 minutos (3 minutos de ejecución).

60

Etapa 2: 10-etilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona

[0124]

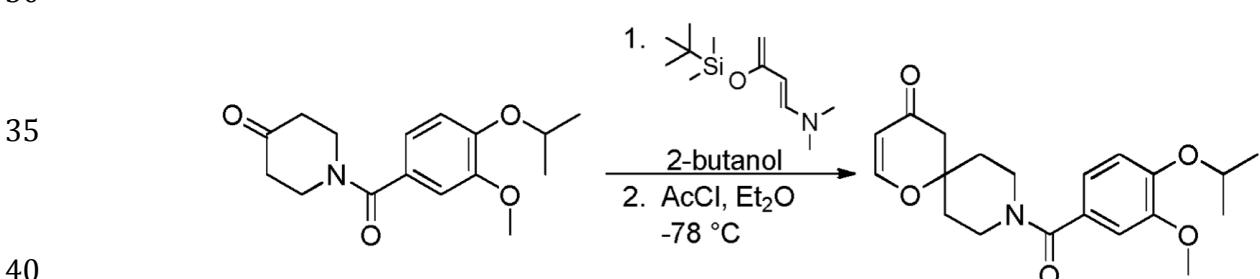


15 [0125] A una solución de 10-etilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona (208 mg, 1,05 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió trietiloamina (441 μL , 3,16 mmol) seguido de la adición de cloruro de 4-isopropoxi-3-metilo-benzoilo (247 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), ácido cítrico al 10% (2x), salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (30-40% acetato de etilo-hexano) para proporcionar 10-etilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona (191 mg).
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,17 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,1, 6,1Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1Hz, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,37 (ddd, J = 14,0, 10,5, 8,1Hz, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,20 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,93 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,86-1,54 (m, 5H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 373,23, encontrado 374,5 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,78 minutos (3 minutos de ejecución).

25 **(4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-[cis-8-metoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona**

Etapa 1: 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona

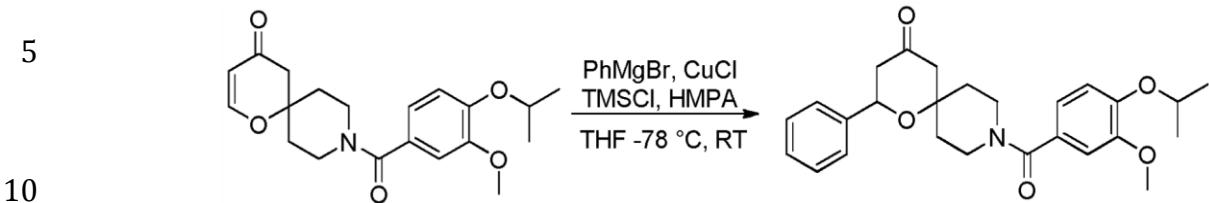
30 [0126]



45 [0127] Una suspensión de 1-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-ona (12,8 g, 44,0 mmol) en 2-butanol (100 ml) se purgó con gas argón durante 5 minutos. (1E)-3-[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi-N,N-dimetilo-buta-1,3-dien-1-amina (10,0 g, 4,0 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo gas argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se volvió a una solución transparente de color marrón oscuro. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió de nuevo en THF (200 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3,75 ml, 52,8 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (25 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (40-60% acetato de etilo-Hex) para proporcionar 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona (8,5 g) como un aceite espeso de color amarillo claro.
50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, J = 6,1Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 6,1Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,15 (d, J = 14,1Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,39 (t, J = 5,3 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 359,17, encontrado 360,3-($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,18 minutos (3 minutos de ejecución).

55 **Etapa 2: 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona**

60 [0128]



15 [0129] Un matraz de fondo redondo se calentó con una pistola de calor bajo vacío seguido de purgarse con Ar. El proceso se repitió tres veces. Al matraz, se colocó yoduro de cobre (2,32 g, 12,2 mmol) seguido de la adición de THF (5 ml). La suspensión se purgó con argón durante 2 minutos y después se enfrió a -78°C. Se añadió bromuro de fenilomagnesio (122 ml de 1 M, 122 mmol) en THF gota a gota a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 minutos. se añadió HMPA (44,0 g, 244 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió TMSCl (26,5 g, 244 mmol) a una solución de 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona (7,30 g, 20,3 mmol) en THF (25 ml). La solución anterior se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, particionado entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (40-60% acetato de etilo-Hex) para proporcionar 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona (6 g). ESI-MS m/z calc. 437.22, encontrado 438,0 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,69 minutos (3 minutos de ejecución).

20

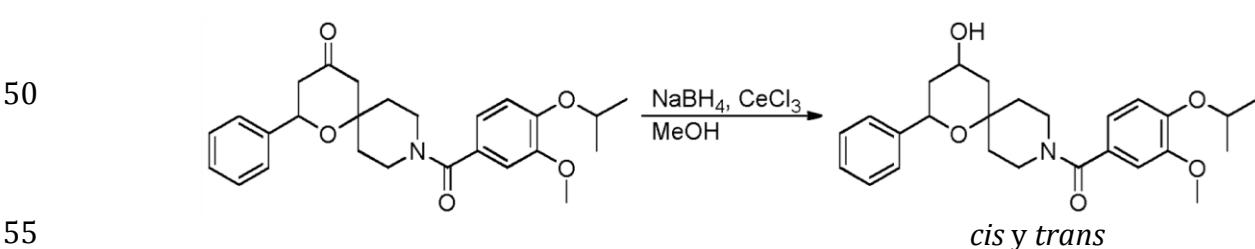
25

[0130] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Producto	Precursor cetona	Reactivos de Grignard
3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8- uno	bromuro de fenilomagnesio
10-ciclopropilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8- uno	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8- uno	bromuro de ciclopropilo
3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona	3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8- uno	bromo-(o-tolilo)magnesio

40 Etapa 3: *cis* y *trans* [8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo]-metanona

45 [0131]



60 [0132] A una solución de 3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona (4,50 g, 10,3 mmol) en MeOH (110 ml) se añadió triclorocerio (2,79 g, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió borohidruro sódico (467 mg, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (40-60% acetato de etilo-Hex) para proporcionar [*cis*-8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-aza espiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo]-metanona (1,5 g) y [*trans*-8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo]-metanona (1,3 g). isómero *cis*: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

65

7,43-7,33 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 2H), 4,23-4,5 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,25 (dd, $J = 20,6, 8,4$ Hz, 2H), 1,98 (dd, $J = 12,5, 2,9$ Hz, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,62-1,40 (m, 3H), 1,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc.439,24, encontrado 440,4-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,49 minutos (3 minutos de ejecución). isómero *trans* ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,77 (dd, $J = 25,2, 13,7$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc.439,24, encontrado 440,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,61 minutos (3 minutos de ejecución).

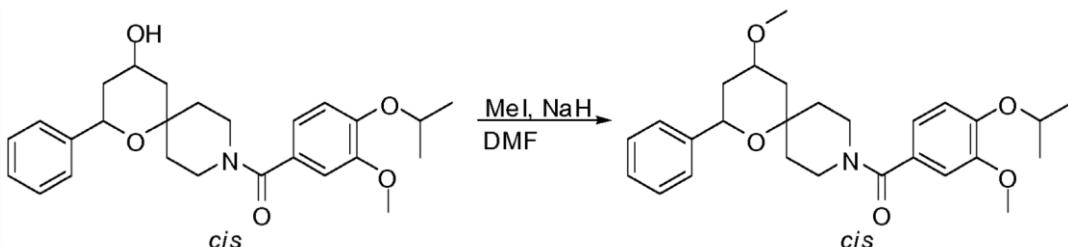
10

[0133] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Producto	Precursor de cetona
15	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-4-isopropoxi-3-metilo-) ne mdimetilo	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
20	[<i>trans</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
25	[<i>cis</i> -10-ciclopropilo-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	10-ciclopropilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
30	[<i>trans</i> -10-ciclopropilo-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	10-ciclopropilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
35	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(fenilo-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
40	[<i>trans</i> -8-hidroxi-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	3-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
45	<i>cis</i> -10-etilo-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	10-etilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona
50	<i>trans</i> -(10-etilo-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo)-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	10-etilo-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-8-ona

Etapa 4: (4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-[*cis*-8-metoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona

[0134]



55 [0135] A una solución de [*cis*-8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)metanona (139 mg, hidruro de sodio se añadió 0,3 mmol) en DMF (4 ml) (34 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Yodomdimetilo (187 μ l se añadió, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se reparticionará entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (50-60% acetato de etilo-Hex) para proporcionar (4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-[*cis*-8-metoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona (102 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,33 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,66-4,46 (m, 2H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,61 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 3,21 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 39,8, 13,2$ Hz, 2H), 2,00 (dd, $J = 12,6, 2,7$ Hz,

1H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 7H). ESI-MS m/z calc.453.25, encontrado 454,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,65 minutos (3 minutos de ejecución).

[0136] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

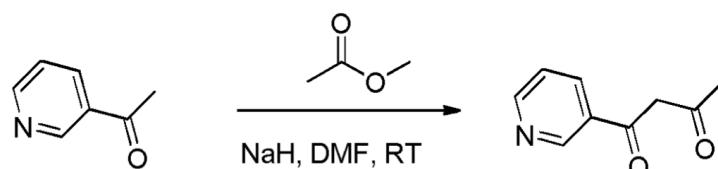
	Producto	Precursor de alcohol	Haluro de alquilo
5	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-isopropoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-[11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropoxi-3-metilo-)metanona	2-yodopropano
10	[<i>cis</i> -10-ciclopropilo-8-etoxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona	[<i>cis</i> -10-ciclopropilo-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	yododimetilo
15	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	yododimetilo
20	[<i>trans</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>trans</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	yododimetilo
25	[<i>trans</i> -8-etoxi-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)metanona	[<i>trans</i> -8-hidroxi-10-(o-tolilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	yododimetilo
30	<i>cis</i> -8-etoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	1-bromo-2-metoxi-dimetilo
35	(4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-(2-metoxietoxi)-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	2-yodopropano
	(4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)-[<i>cis</i> -8-isopropoxi-10-fenilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]metanona	[<i>cis</i> -8-hidroxi-11-oxa-3--10-fenilo-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo]-[fenilo-4-isopropoxi-3-metoxi)metanona	yododimetilo
	<i>cis</i> -(8-etoxi-10-etilo-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo)-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	<i>cis</i> -(8-hidroxi-11-oxa-3-10-etilo-azaespiro[5.5]undecan-3-ilo)-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	

cis-4-etoxi-2-(piridina-2-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
Etapa 1: *terc*-Butilo 4-oxoespiro[croman-2,4'b-piperidina]-1'-carboxilato

Etapa 1: 1-(3-piridilo)butano-1,3-diona

Método A:

[0137]



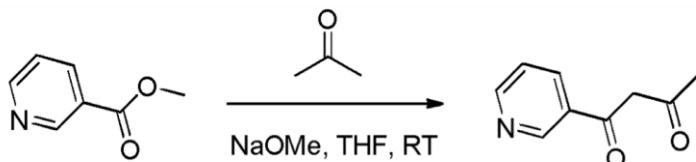
55 [0138] A una solución de 1-(3-piridilo)etanona (15,0 g, 124 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (5,9 g, 149 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de enfriarse a 0°C, acetato de metilo (11,8 ml, 149 mmol) se añadió lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de cloruro de amonio saturado (100 ml) y se acidificó a pH 5 con la adición de 1 N HCl. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los 16 gramos de producto en bruto se filtraron a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en una solución 1: 9 de acetato de etilo/hexano (300 ml) a 65°C. La solución resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura caliente mientras se agitó. El precipitado se recogió por filtración al vacío para proporcionar 1-(3-piridilo)butano-1,3-diona (7,7 g) como un sólido amarillo.

Método B:

[0139]

5

10



15

[0140] A una solución de metilopiridina-3-carboxilato (20,0 g, 146 mmol) en THF (200 ml) se añadió acetona (50 ml, 681,0 mmol). Metóxido de sodio (32,7 ml de 25% en peso, 146,0 mmol) se añadió gota a gota a ta bajo N₂. La mezcla

se agitó a ta durante 72 horas, se inactivó con una solución sat. NH₄Cl, se acidificó con 1 N HCl a pH-5. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-10% EtOAc-Hex) para proporcionar 1-(3-piridilo)butano 1,3-diona (7 g) como un sólido cristalino amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 15,98 (s, 1H), 9,19-8,99 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,34-8,04 (m, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 163,06, encontrado 164,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,32 minutos (3 min de ejecución)

20

[0141] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:
25

30

Ester	Producto
1-(2-piridilo)dimetilona	1-(2-piridilo)butano-1,3-diona
1-(4-piridilo)dimetilona	1-(4-piridilo)butano-1,3-diona

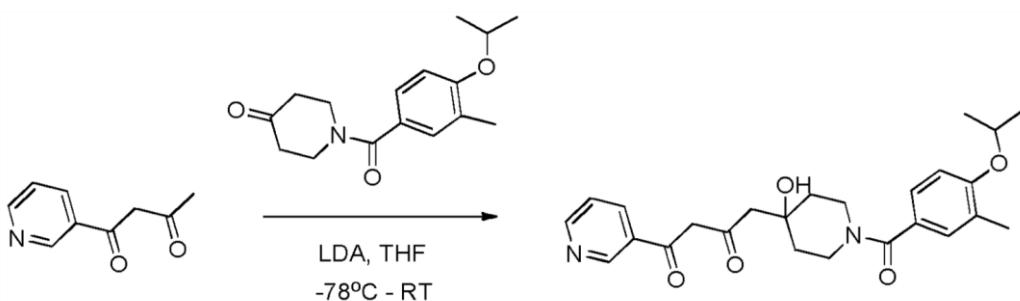
35

Etapa 2: 4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(3-piridilo)butano-1,3-diona

[0142]

40

45



50

55

[0143] A un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió diisopropiloamina (6,4 ml, 46 mmol) y THF (125 ml). Se enfrió a -78°C, y una solución de nBuLi (18 ml de 2,5 M, 46 mmol) en hexano se añadió. Se agitó a 0°C durante 30 minutos y de nuevo se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota 1-(3-piridilo)butano-1,3-diona (3,40 g, 21,0 mmol) en una solución de THF (25 ml). Después de 30 minutos a -78°C, una solución de 1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)piperidina-4-ona (5,74 g, 20,8 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida a un volumen de un tercio. Se extrajo con acetato de etilo (2X 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.. El aceite pardo bruto se purificó por cromatografía en columna (100% acetato de etilo) para proporcionar 4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(3-piridilo)butano-1,3-diona (5,85 g) como un sólido espumoso de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 15,81 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,51-4,25 (br s, 1H), 3,52-3,26 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 438,22, encontrado 439,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,37 minutos (3 min de ejecución).

[0144] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

5

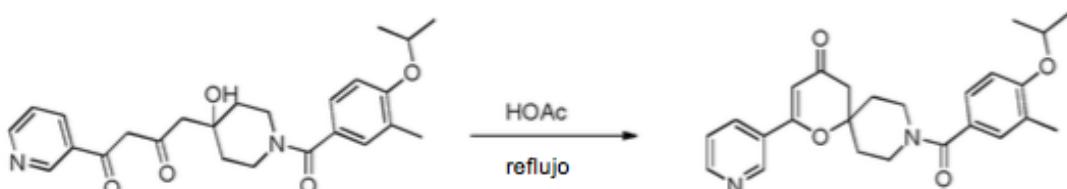
	Dicetona	Cetona	Producto
10	1-(2-piridilo)butano	1-4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)piperidina-4-ona	4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(2-piridilo)butano-1,3-diona
	1-(4-piridilo)butano	1-4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)piperidina-4-ona	4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(4-piridilo)butano-1,3-diona
	1-(2-piridilo)butano	terc-butílico 4-oxopiperidina-1-carboxilato	terc-butílico 4-[2,4-dioxo-4-(2-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato
15	1-(3-piridilo)butano	terc-butílico 4-oxopiperidina-1-carboxilato	terc-butílico 4-[2,4-dioxo-4-(3-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato
	1-(4-piridilo)butano	terc-butílico 4-oxopiperidina-1-carboxilato	terc-butílico 4-[2,4-dioxo-4-(4-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato

20 Etapa 3: 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undec-9-en-8-ona

Método A:

[0145]

25



30

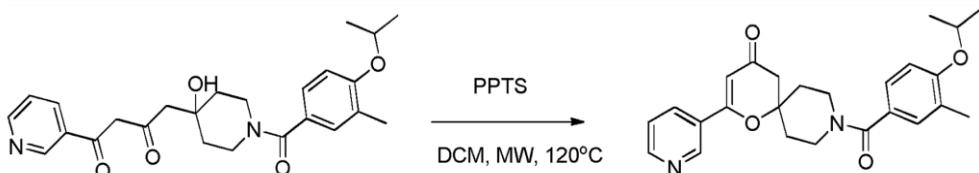
[0146] 4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(3-piridilo)butano-1,3-diona (4,5 g, 10,3 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (45 ml, 791 mmol) y se agitó a refluro durante 2 horas. El ácido acético se eliminó bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice de 40 gramos, 40-80% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]-undecano-9 en-8-ona(3,75 g) como una espuma pegajosa amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,04 (d, J = 1,9, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 8,8-8,2 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 4,9, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,6, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,57 (dt, J = 12,1, 6,0, 1H), 4,5-3,75 (m, 2H), 3,44-(br s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,23-(br s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,74(br s, 2H), 1,35 (d, J = 6,0, 6H). ESI-MS m/z calc. 420,20, encontrado 420,8 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,45 minutos (3 min de ejecución).

40

Método B:

[0147]

50



55

[0148] A una solución de 4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(3-piridilo)butano-1,3-diona (1 mmol) en dicloromdimetilo (5 ml) se añadió PPTS (251 mg, 1,00 mmol). La mezcla se calentó en microondas a 120°C durante 45 min. Se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con dicloromdimetilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (40-50% acetato de etilo-Hex) para proporcionar 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro [5,5] undecano-9-en-8-one.

[0149] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

5

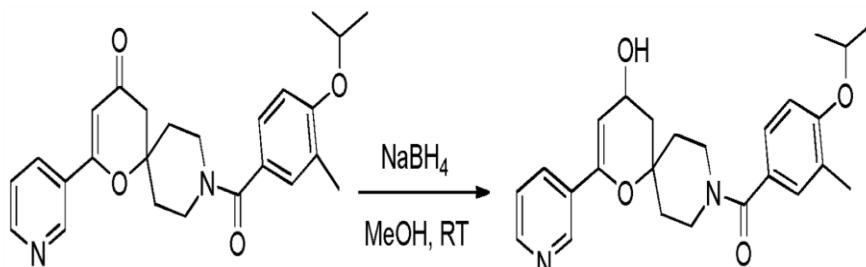
	Dicetona	Producto
10	4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(2-piridilo)butano-1,3-diona	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona.
15	4-[4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilo]-1-(4-piridilo)butano-1,3-diona	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona.
20	terc-butílico del ácido-4-[2,4-dioxo-4-(2-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato	terc-butílico del ácido-4-[2,4-dioxo-4-(3-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato
25	terc-butílico del ácido-4-[2,4-dioxo-4-(4-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato	terc-butílico del ácido-4-[2,4-dioxo-4-(4-piridilo)butilo]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato

Etapa 4: (4-hidroxi-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-2-en-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

[0150]

30

35



40

[0151] A una solución de 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona (3,65 g, 8,68 mmol) en metanol (3,5 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (328 mg, 8,68 mmol). Después de 2 horas, se añadió cloruro de amonio saturado (75 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos, y la mezcla se concentró hasta la mitad de volumen a presión reducida. La suspensión restante se extrajo con acetato de etilo (3X 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (70-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (4-hidroxi-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-2-en-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (3,32 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 13,9, 5,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 4,51-4,22 (m, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17-1,55 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 422,2, encontrado 423-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,23 minutos (3 min de ejecución).

50

[0152] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

55

60

65

5

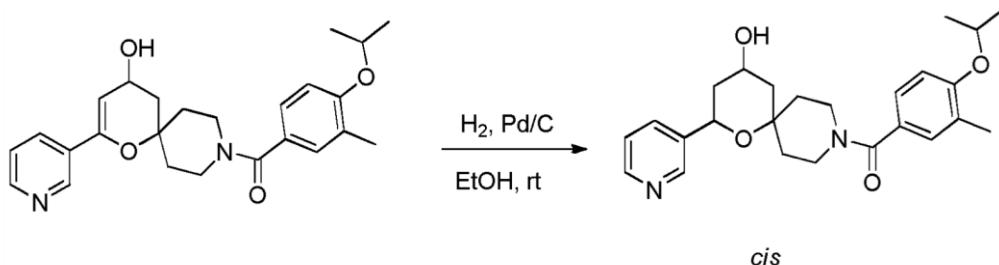
	Dicetona	Producto
10	3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona.	[8-hidroxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]-metanona (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)
15	3-(4-isopropoxi-3-metilobenzoil)-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona.	[8-hidroxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]-metanona (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)
20	terc-butilo 8-oxo-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	terc-butilo 8-hidroxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato
	terc-butilo 8-oxo-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	terc-butilo 8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato
	terc-butilo 8-oxo-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	terc-butilo 8-hidroxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato

25

Etapa 5: cis-8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

30 [0153]

35



40

45

50

55

[0154] [8hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]- (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (1,20 g, 2,84 mmol) se disolvió en dimetilol. Bajo nitrógeno, se añadió paladio (90,7 mg, 0,09 mmol) (10wt% en peso sobre carbono, húmedo). El sistema de reacción se purgó con gas hidrógeno, y la mezcla se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía en columna (70-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar *cis*-8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (520 mg) como un sólido de color blanco de formación de espuma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,75-3,01 (m, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,84-1,39 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 424,24, encontrado 425,4(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,13 minutos (3 min de ejecución).

60

65

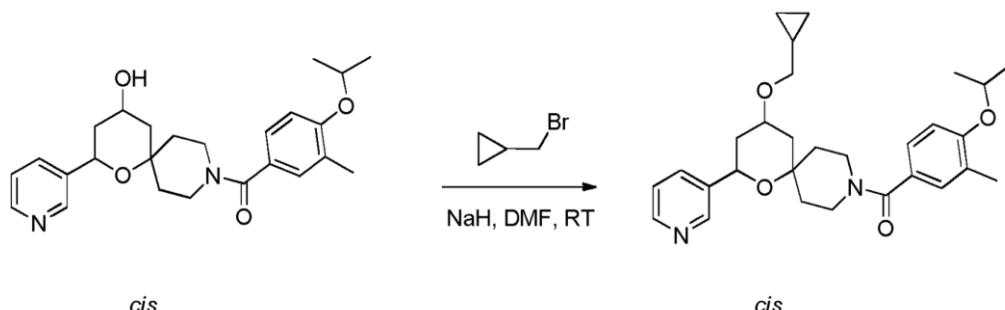
5

dicetona	Producto
[8-hidroxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
[8-hidroxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
terc-butilo 8-hidroxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-2-il)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato
terc-butilo 8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-3-il)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato
terc-butilo 8-hidroxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-eno-3-carboxilato	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-4-il)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato

Etapa 6: *cis*-4-(ciclopropilometoxi)-2-(piridina-3-il)-1-oxa-9azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilofenilo) metanona.

30

[0156]



45

[0157] Para [cis-8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano-3-ilo]- (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona (80 mg) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (5 eq., 60 wt% en peso en aceite mineral). Despues de agitarse a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió el bromuro de ciclopropilometilo (5 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La mezcla se reparticionará entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar cis-4-(ciclopropilometoxi)-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro [5.5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 -7,11 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,56 (dq, J = 12,1, 6,1Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,82-3,00 (m, 5H), 3,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,40-2,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,88-1,39 (m, 4H), 1,42-1,26 (m, 6H), 1,04 (td, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 0,64-0,47 (m, 2H), 0,30-0,12 (m, 2H).

[0158] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

5

10

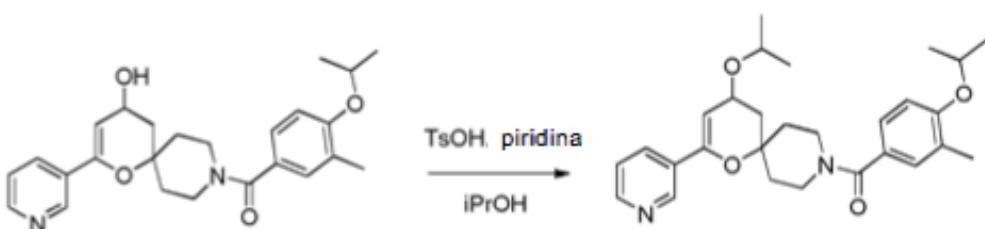
	Dicetona	Bromuro de alquilo	Producto
15	<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo] (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	1-fluoro-2-yodo-dimetilo	<i>cis</i> -4-(2-fluoroetoxi)-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro-[5,5] undecano-9-ilo) (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
20	<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	metoxidimeto lo 1-bromo-2-	<i>cis</i> 4-(2-metoxietoxi)-2- (piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro [5,5] undecano-9-ilo) (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
25	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-2-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato	yododimetilo	<i>cis</i> -terc-butilo 8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3- carboxilato
30	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato	yododimetilo	<i>cis</i> -terc-butilo 8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3- carboxilato
	<i>cis</i> -terc-butílico del ácido-4-hidroxi-2-(piridina-4-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato	yododimetilo	<i>cis</i> -terc-butilo 8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3- carboxilato

35 *cis*-4-isopropoxi-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo) (4isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

Etapa 1: (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[8-isopropoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]metanona

40 [0159]

45



55

[0160] [8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]- (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (300 mg, 0,71 mmol) se disolvió en isopropanol (6,0 ml, 78 mmol). Se añadió p-toluenosulfonato de piridinao (178 mg, 0,71 mmol), y se dejó que la mezcla de reacción en agitación a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2X 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (50-75% acetato de etilo/hexano) para proporcionar (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[8-isopropoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro-[5,5]undecano-9-en-3-ilo]metanona (173 mg) como un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,90 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,6, 4,5$ Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,71-4,27 (m, 2H), 4,19 (dd, $J = 9,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,97-3,59 (m, 2H), 3,39 (br s, 2H), 2,40-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,83-1,49 (m, 2H), 1,33-(t, $J = 9,8$ Hz, 6H), 1,19 (dd, $J = 6,1, 2,8$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 464,27, encontrado 465,5 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,56 minutos (3 min de ejecución).

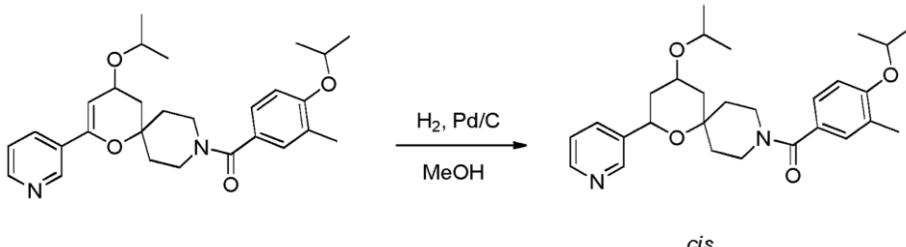
Etapa 2: *cis*-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-8-isopropoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona

5

[0161]

10

15



20

[0162] A una solución de (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[8-isopropoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo]metanona (163 mg, 0,35 mmol) en dimetilol (10 ml) bajo nitrógeno se añadió paladio (37 mg, 0,035 mmol) (10 wt% en peso sobre carbono, húmedo). La reacción se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitar bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (50-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[*cis*-8-isopropoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona (28,7 mg) como un aceite incoloro transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,22 a 7,13 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,55 (dp, J = 12,2, 6,1Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,76 (dt, J = 12,1, 6,1Hz, 1H), 3,70-3,01 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,84-1,37 (m, 5H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,16 (dd, J = 6,0, 3,6 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 466,28, encontrado 467,6 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,41 minutos (3 min de ejecución).

35

cis-8-etoxy-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

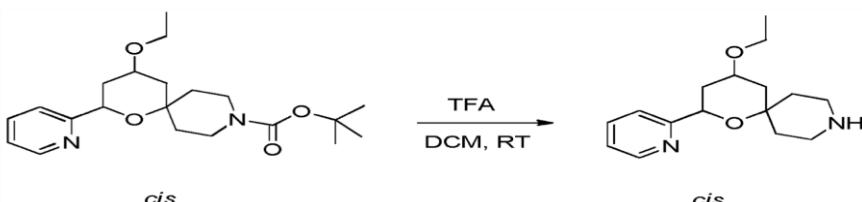
35

Etapa 1: *cis*-8-etoxy 10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2- ácido trifluoroacético

[0163]

40

45



50

[0164] A una solución de *cis*-terc-butilo 8-etoxy-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato (38 mg, 0,1 mmol) en diclorodimetilo (1 ml) se añadió TFA (400 μL, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1H. El disolvente y el exceso de TFA se retiró. Los crudo *cis*-8-etoxy-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2-trifluoro-ácido acético se utilizó directamente en el siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 276,0, encontrado 277,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,83 minutos. (3 min de ejecución).

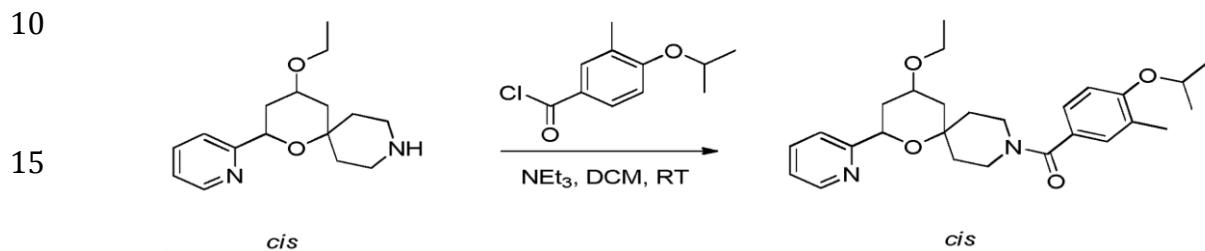
55

[0165] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

Amina protegida	Producto
<i>cis</i> -terc-butilo 8-etoxy-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato	<i>cis</i> -8-etoxy-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2- ácido trifluoroacético
<i>cis</i> -terc-butilo 8-etoxy-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato	<i>cis</i> -8-etoxy-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2- ácido trifluoroacético

5 Etapa 2: *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

[0166]



25 [0167] A una solución de *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2-ácido trifluoroacético (42 mg, 0,11 mmol) en diclorodimetilo (1 ml) de trietiloamina (75 μ L, 0,54 mmol). Se añadió cloruro de 4-isopropoxi-3-metilo-benzoílo (46 mg, 0,21 mmol) (~ 50% de pureza). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con diclorodimetilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se seco sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (40-60% acetato de etilo-hex) para proporcionar *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (37 mg). ESI-MS m/z calc. 452,27, encontrado 453,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,38 minutos (3 min de ejecución).

30

[0168] El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento descrito más arriba:

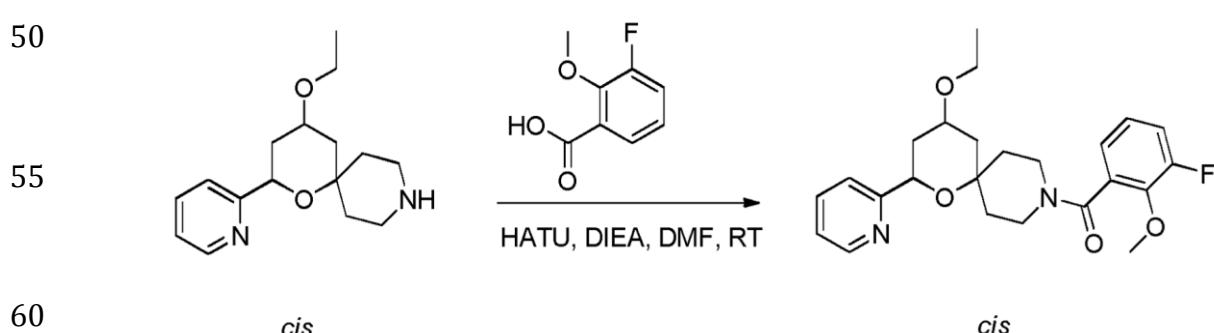
35

Amina	Cloruro de acilo	Producto
<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; 2,2,2 ácido trifluoroacético	4-isopropoxi-de 3- metoxi-cloruro de benzoílo	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro [5,5]-3-ilo undecano)-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenilo)metanona

40

45 *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)(3-fluoro-2metoxifenilo)metanona

[0169]



65 [0170] *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano (25 mg) y el ácido benzoico (1,2 eq) fueron combinarse y se disolvió en DMF (300 μ L). HATU (1,2 eq) seguido por DIPEA (3,0 eq). Las mezclas de reacción se dejó en agitación a 50°C durante 1 hora. Las mezclas de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa: 10-99%

gradiante de acetonitrilo/agua durante 15 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,47 (m, 1H), 7,81-7,65 (m, 1H), 7,62-7,46 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 4,64 (dd, $J = 43,1, 11,9$ Hz, 1H), 4,55-4,36 (m, 1H), 4,04-3,70 (m, 4H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,55-3,33 (m, 2H), 3,32-3,00 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,22 (dd, $J = 74,2, 14,3$ Hz, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 3H), 1,50-1,24 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 3H).

5

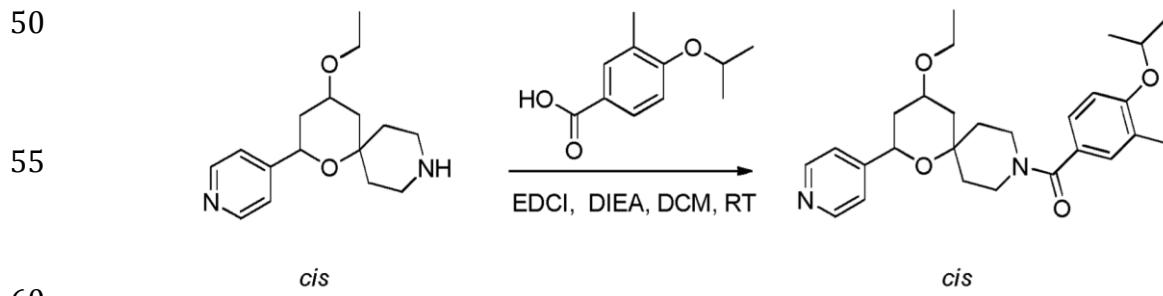
[0171] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Amina	Ácido	Producto
10	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-fluoro-4-isopropoxi-Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenilo)metanona
15	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)fenilo)metanona
20	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(difluorometilosulfonilo)Ácido benzoico	<i>cis</i> -[4-(difluorometilosulfonilo)fenilo]-8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona
25	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	5-isopropoxi-6-metoxi-piridina-2-Ácido carboxílico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(5-isopropoxi-6-metoxi-2-piridilo)metanona
30	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	6-isopropoxi-5-metilo-piridina-3- Ácido carboxílico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(6-isopropoxi-5-metilo-3-piridilo)metanona
35	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	3-fluoro-2-metoxi-Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)-(3-fluoro-2-metoxi-fenilo)metanona
40	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-(difluorometilosulfonilo)Ácido benzoico	<i>cis</i> -[4-(difluorometilosulfonilo)fenilo]-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona

cis-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

45

[0172]



[0173] Una solución de *cis*-8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano (50 mg, 0,18 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol) y 4-isopropoxi-3-metilo-Ácido benzoico (35 mg, 0,18 mmol) en dicloromdimetilo (0,9 ml) se trató con DIPEA (94 μL , 0,54 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (1-

100% de ACN/agua) para proporcionar *cis*-8-etoxi-10-(2-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (47 mg, 57,58%). ESI-MS m/z calc. 452,27, encontrado 453,2-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,059 minutos (3 min de ejecución).

[0174] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

5

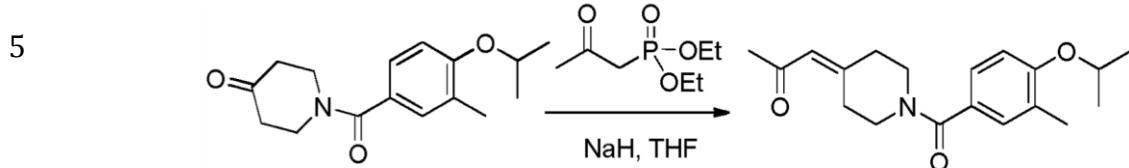
	Amina	Ácido	Producto
10	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-isopropoxi-3-metoxi-Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metoxifenilo)metanona
15	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-isopropoxi-3-metilo-Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-fluorofenilo)-11-oxa-3-azaespiro [5,5] undecano-3-ilo] -(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
20	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona	4-isopropoxi-3-metilo-Ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(4-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo) metanona
25	<i>cis</i> -(4-terc-butilo-3-metoxi-fenilo)-8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona; (8S, 10S)-8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano	4-terc-butilo-3-acido metoxibenzoico	<i>cis</i> -(4-terc-butilo-3-metoxifenilo)-8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3 ilo-metanona] ; (4-terc-butilo-3-metoxifenilo)-[<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona
30	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (5- isopropoxi-6-metilo-2-piridilo) metanona	5-isopropoxi-6-metilo-Ácido piridina-2-Ácido carboxílico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](5-isopropoxi-6-metilo-2-piridilo) metanona
35	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4- isopentiloxi-3-metoxi-fenilo) metanona	4-isopentiloxi-3-acido metoxibenzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopentiloxi-3-metoxi-fenilo) metanona; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4-isopentiloxi-3-metoxifenilo) metanona
40	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4- isopentiloxi-3-metoxi-fenilo) metanona	4-etilo-3-metoxi-acido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4- etilo-3-metoxi-fenilo) metanona; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]- (4- etilo-3-metoxifenilo) metanona
45	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo-3-](4- etilo-3-metoxi-fenilo)metanona	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona;
50	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo- <i>cis</i> -8-etoxi-10-](fenilo-4-isopropoxi-3-metilo-)metanona	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona;
55	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [-8- trans (3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo-10- etoxij-(fenilo-4-isopropoxi-3-metilo-)metanona	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona;
60	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano; [-8- trans (3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo-10- etoxij-(fenilo-4-isopropoxi-3-metilo-)metanona	4-isopropoxi-3-metilo-ácido benzoico	<i>cis</i> -8-etoxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona;

cis-4-etoxi-2-(5-fluoropiridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

Etapa 1: 1-(1-(4-isopropoxi-3-metilobenzoil)piperidina-4-iliden)propan-2-ona

65

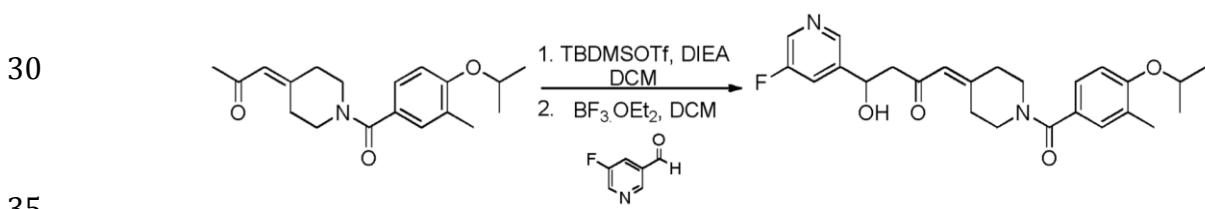
[0175]



[0176] Para un matraz secado en estufa se colocó hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1,5 g, 36 mmol). Al matraz se le añadió tetrahidrofurano (90 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 1-dietoxifosforilpropan-2-ona (7,1 ml, 37 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min y se trató con 1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)piperidina-4-ona (10 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X 200 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos, para dar 1-[1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] propan-2-ona (10,2 gramo) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,17 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,66 (br d, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 315,18, encontrado 316,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,2 minutos (3 min de ejecución).

Etapa 2: 4-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-hidroxi-1-(1-(4-isopropoxi-3-metilobenzoil)piperidina-4-ilideno)butan-2-ona

25 [0177]

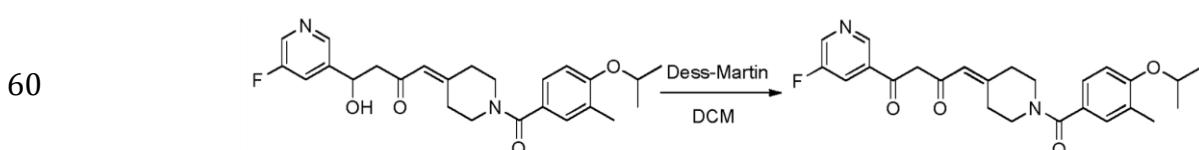


[0178] Etapa 1: Una solución de 1- [1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] propan-2-ona (130 mg, 0,41 mmol) en diclorodimetilo (1,7 ml) se trató con diisopropiloetiloamina (93 µL, 0,53 mmol) a 0°C seguido de la adición de (terc-butilo(dimetilo)sililo) trifluoromdimetilosulfonato (114 mg, 99 µL, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min.

[0179] Etapa 2: Una solución de 5-fluoronicotinaldehído (51 mg, 0,41 mmol) en diclorodimetilo (1,7 ml) se enfrió a -78°C y de trifluoruro de boro de dietilo (164 µL, 0,82 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 min. Se añadió la solución de la etapa 1. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 min, se inactivó con una solución tampón de pH = 7. La capa acuosa se extrajo con diclorodimetilo (3X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo 60-100% en hexanos para proporcionar 4-(5-fluoro-3-piridilo)-4-hidroxi-1-[1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] butan-2-ona (105 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,31 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,13- 4,12 (m, 1H), 3,69 (br d, 4H), 3,00 (br s, 2H), 2,88 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (br s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 440,21, encontrado 441,4 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,65 minutos (3 min de ejecución).

Etapa 3: 1-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-(1-(4-isopropoxi-3-metilobenzoil)piperidina-4-ilideno)butano-1,3-diona

55 [0180]



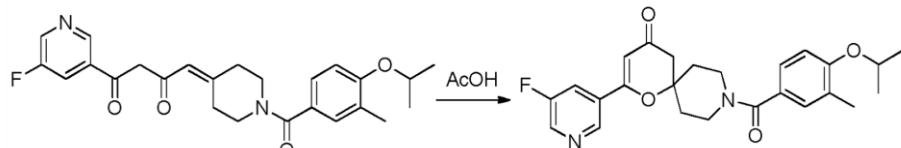
5

[0181] Una solución de 4-(5-fluoro-3-piridilo)-4-hidroxi-1-[1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] butan-2-ona (475 mg, 1,08 mmol) en dicloromdimetilo (15 ml) se enfrió a 0°C y se trató con Periodinano de Dess-Martin (457 mg, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se trató con Periodinano de Dess-Martin adicional (150 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con dicloromdimetilo (3X 50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo 60-100% en hexanos, produciendo 1-(5-fluoro-3-piridilo)-4-1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] butano-1,3-diona (317 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 16,25 (br s, OH), 8,81 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 9,0, 2,7, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,02(br s, 2H), 2,36 (br s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 438,20 encontrado 439,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,15 minutos como un Aceite incoloro (3 min de ejecución).

20 Etapa 4: 2-(5-fluoropiridina-3-ilo)-9- (4-isopropoxi-3-metilobenzoil)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-2-en-4-ona

[0182]

25



30

[0183] Una mezcla de 1-(5-fluoro-3-piridilo)-4-[1-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-4-piperidilideno] butano-1,3-diona (100 mg, 0,23 mmol) en Ácido acético (1,7 ml, 30 mmol) se calentó a 120°C durante 1H. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y reparticionará entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3X 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo 60-100% en hexanos para producir 10-(5-fluoro-3-piridilo)-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona (92 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 9,0, 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,58 (dt, J = 12,1, 6,1Hz, 1H), 3,42(br s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,27- 2,22 (m, 6H), 1,75 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 438,20, encontrado 439,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,78 minutos (3 min de ejecución).

35

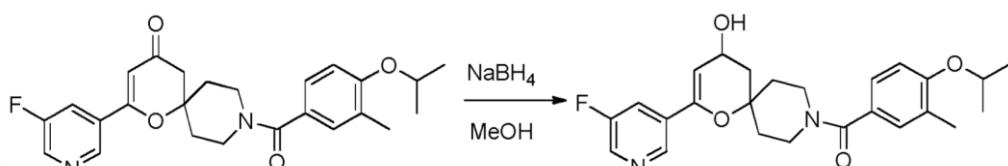
40

45

Etapa 5: (2-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-hidroxi-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-2-en-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

[0184]

50



55

60

65

[0185] A una solución de 10-(5-fluoro-3-piridilo)-3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-8-ona (273 mg, 0,62 mmol) en metanol (7,8 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (25mg, 0,65 mmol) se dejó que la mezcla de reacción en agitación durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Después de una breve agitación, la mezcla se concentró hasta la mitad de volumen y se extrajo con dicloromdimetilo (3X 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo 60-100% en hexanos para proporcionar Ácido [10-(5-fluoro-3-piridilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano - 9-en-3-ilo]-4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (256 mg) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 440,2, encontrado 441,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,73 minutos (3 min de ejecución).

Etapa 6: *cis*-4-etoxy-2-(5-fluoropiridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

[0186]

5

10

15

20

25

30

35

40

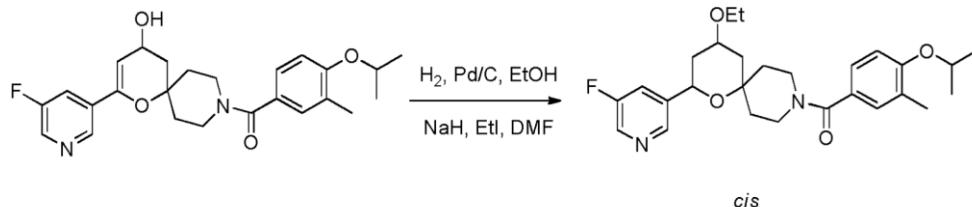
45

50

55

60

65



[0187] Una solución de [10-(5-fluoro-3-piridilo)-8-hidroxi-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-9-en-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (56 mg, 0,13 mmol) en dimetilol (4,4 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se trató con paladio al 10% sobre carbono (13 mg, 0,012 mmol). La mezcla se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla de reacción se evacuó y se puso bajo una atmósfera inerte y recargada con 10% de paladio sobre carbono (54 mg, 0,05 mmol). La mezcla se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se evacuó y se puso bajo una atmósfera inerte. El catalizador de Pd se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad y se disolvió en DMF (2,4 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con NaH al 60% (28 mg, 1,19 mmol) y yoduro de etilo (95μL, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (1-100% de acetonitrilo en agua, sin modificador) proporcionó *cis*-4-etoxy-2-(5-fluoropiridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona(68mg) ESI-MS m/z calc. 470,26, encontrado 471,2-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,453 minutos (3 min de ejecución).

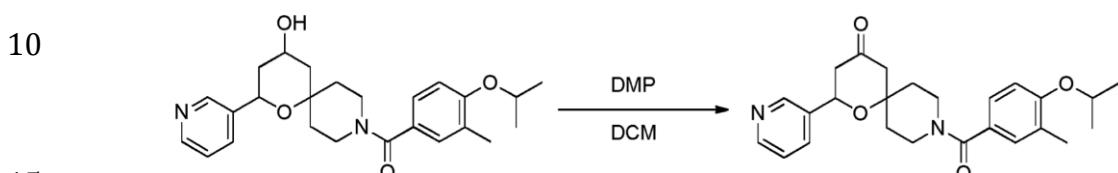
[0188] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Alcohol	Producto
35	[<i>cis</i> -4-hidroxi-2-(4-metilotiazol-5-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -4-etoxy-2-(4-metilotiazol-5-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
40	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(2-metilotiazol-5-ilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-etoxy-10-(2-metilotiazol-5-ilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
45	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-tiazol-5-ilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-propoxi-10-tiazol-5-ilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona
50	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-tiazol-5-ilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-etoxy-10-tiazol-5-ilo-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
55	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(2-metilopirazol-3-ilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-etoxy-10-(2-metilopirazol-3-ilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
60	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(2-metilopirazol-3-ilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -10-(2-metilopirazol-3-ilo)-8-propoxi-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona; (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)
65	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona; (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-[<i>cis</i> -8-(1,1,2,2-pentadeuterioethoxy)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona
	[<i>cis</i> -8-ehidroxi-10-(5-fluoro-3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-etoxy-10-(5-fluoro-3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(5-metoxi-3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	[<i>cis</i> -8-etoxy-10-(5-metoxi-3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona
	[<i>cis</i> -8-hidroxi-10-(5-metoxi-3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)- <i>cis</i> -10-(5-metoxi-3-piridilo)-8-propoxi-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]metanona

(4-hidroxi-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona se preparó de acuerdo con el Esquema 3 (Etapas 1-6)

5 Etapa 1: 9- (4-isopropoxi-3-metilobenzoil)-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-4-ona

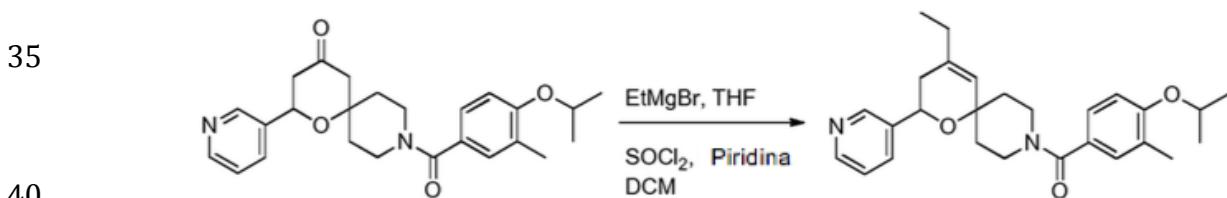
[0189]



20 [0190] Una solución de [8-hidroxi-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-3-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo]metanona (100 mg, 0,24 mmol) en dicloromdimetilo (3,4 ml) se enfrió a 0°C y se trató con periodinano de Dess-Martin (100 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y se interrumpió mediante la adición de sulfito de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con dicloromdimetilo (3 X 25 ml), y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en hexanos para dar 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-8-ona (84 mg) ESI-MS m/z calc. 422,22, encontrado 423,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,41 minutos (3 min de ejecución).

25 Etapa 2: (4-etilo-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-4-en-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

30 [0191]

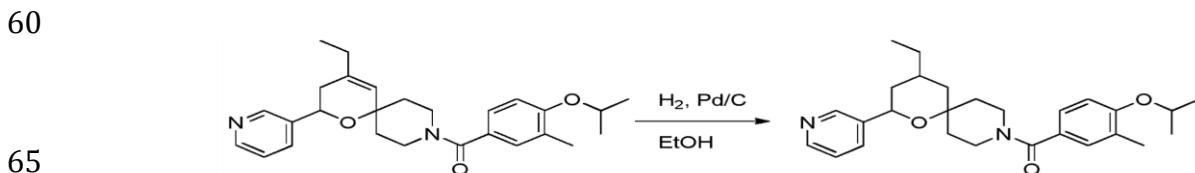


45 [0192] Una solución de 3-(4-isopropoxi-3-metilo-benzoil)-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-8-ona (148 mg, 0,35 mmol) en THF (1,8 ml) se enfrió a 0°C y se trataron con bromuro de etilo-magnesio (42 µL de 1 M, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X100 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con dicloromdimetilo (2 ml) y se trató con piridina (34µL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de tionilo (28µL, 0,39 mmol) gota a gota.

50 La mezcla de reacción se agitó durante 90 min, se inactivó con agua enfriada con hielo (5 ml), y se diluyó con CH₂Cl₂ (80ml). La mezcla se lavó con HCl diluido (5%, 2x15 ml), agua (2X20 ml) y bicarbonato de sodio (5%, 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en hexanos para proporcionar [8-etilo-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-7-en-3-ilo](4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (90 mg) ESI-MS m/z calc. 434,26, encontrado 435,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,74 minutos (3 min de ejecución).

55 (cis)-4-etilo-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-ilo)(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona

[0193]



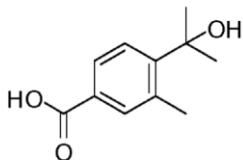
[0194] Una solución de [8-etilo-10-(3-piridilo)-11-oxa-3-azaespiro[5,5]undecano-7-en-3-ilo]-(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (90 mg, 0,21 mmol) en EtOH (14 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se trató con paladio al 10% sobre carbono (220 mg, 0,21 mmol). La mezcla se evació y se puso en atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25°C. La mezcla de reacción se evació y se puso bajo una atmósfera inerte. El catalizador de Pd se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y hexanos 50-100% para proporcionar (cis-4-etilo-2-(piridina-3-ilo)-1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano -9-ilo) (4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)metanona (17 mg) ESI-MS m/z calc. 436,27, encontrado 437,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,68 minutos (3 min de ejecución).

10 **4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-ácido benzoico**

[0195]

15

20



25 **[0196]** 4-Bromo-3-metilo-Ácido benzoico (3,96 g, 18,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y la solución se enfrió a -78°C. n-butilo-litio en hexanos (16,2 ml de 2,5 M, 41 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C y después con acetona (1,35 ml, 18,4 mmol) se añadió de una manera gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y a continuación la capa acuosa se hizo ácida con Ácido clorhídrico acuoso SO₄M. Después, la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó adicionalmente sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-10% en diclorodimetilo para dar 4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-Ácido benzoico (1,51 g, 42%). ¹H RMN(400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 3,9, 2,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

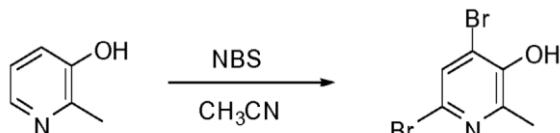
30

35 **5-isopropoxi-6-ácido metilopicolínico**

Etapa 1: 4,6-dibromo-2-metilopiridina-3-ol

40 **[0197]**

45



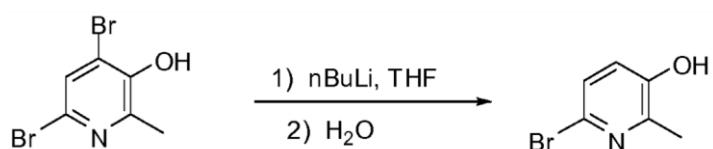
50 **[0198]** 2-metilo-3-piridinaol (8,3 g, 76,1 mmol) se suspendió en acetonitrilo (125 ml). A ofNBS de solución (27,7 g, 155,6 mmol, 2,05 equiv) en acetonitrilo (275 ml) se añadió a la suspensión gota a gota durante 1 hora. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM) para daR₄,6-dibromo-2-metilopiridina-3-ol (15,8 g, 78%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 2,41 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

55

Etapa 2: 6-bromo-2-metilopiridina-3-ol

[0199]

60

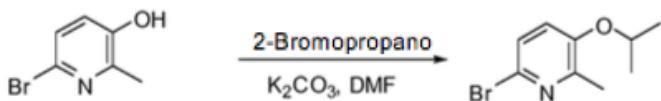


[0200] 4,6-dibromo-2-metilopiridina-3-ol (15,8 g, 59,4 mmol) se disolvió en THF (200 ml). La solución se enfrió a -78°C y n-BuLi (50 ml, 125 mmol, 2,5 M en hexano) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de -78°C. La mezcla se dejó en agitación a esa temperatura durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se neutralizó con 2N HCl. La mezcla acuosa se extrajo con diclorodimetilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar 6-bromo-2-metilopiridina-3-ol (10,5 g, 95%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO) 2,29 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 10,08 (s, 1H).

Etapa 3: 6-bromo-3-isopropoxi-2-metilo-piridina

10 [0201]

15



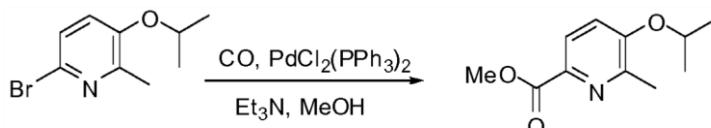
20

[0202] 6-Bromo-2-metilopiridina-3-ol (10,5 g, 55,9 mmol) se disolvió en DMF (100 ml). K_2CO_3 Se añadieron (19,3 g, 139,6 mmol) y 2-bromopropano (13,1 ml, 139,6 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20% de acetato de etilo/heptanos) para dar 6-bromo-3-isopropoxi-2-metilo-piridina (10,9 g, 85%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 1,42 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).

30 Etapa 4: metilo 5-isopropoxi-6-metilopicolinato

[0203]

35



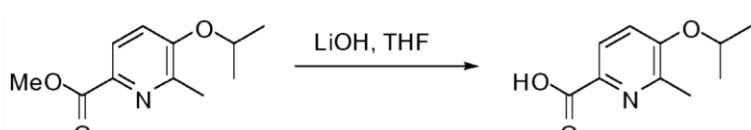
40

[0204] 6-Bromo-3-isopropoxi-2-metilo-piridina (2,00 g, 8,70 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,18 g, 0,26 mmol) y Et_3N (1,8 ml, 13,04 mmol) se añadieron a MeOH (5,2 ml) y acetonitrilo (20 ml) en un reactor Berghoff. El reactor se cargó con 10 bar de CO (g) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar metilo 5-isopropoxi-6-metilopicolinato (1,3 g, 71%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 1,40 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,62 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

50 Etapa 5: 5-6-metilopicolínico -isopropoxi Ácido

[0205]

55



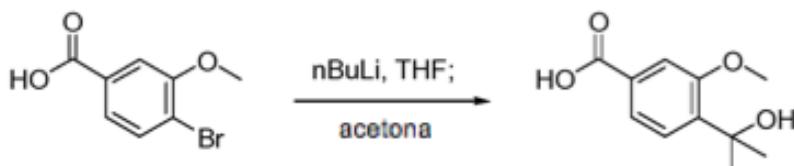
60

[0206] Metilo 5-isopropoxi-6-metilopicolinato (1,3 g, 6,22 mmol) se disolvió en THF/agua 2:1-(9 ml). LiOH* H_2O se añadió (0,26 g, 6,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH4 con 2N HCl y se extrajo con EtOAc (2x).

Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar 5-isopropoxi-6-Ácido metilopicolínico (860 mg, 74%) como un sólido beige. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO) 1,31 (d, 6H), 4,73 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

5 4-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metoxibenzoico

[0207]



15

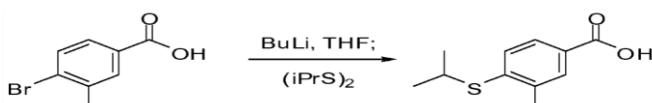
[0208] 4-Bromo-3-metoxi-Ácido benzoico (2,00 g, 8,67 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y la solución se enfrió a -78°C. n-BuLi en hexanos (7,6 ml de 2,5 M, 19 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C y luego acetona (640 μ L, 8,9 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se hizo ácida con Ácido clorhídrico acuoso 4M. Después, la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de metanol al 0-5% en diclorodimetilo rometano para dar 4-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metoxibenzoico (618 mg, 34%). ESI-MS m/z calc. 210,1, encontrado 209,1 (M-1) $^-$; Tiempo de retención: 0,68 minutos (3 min de ejecución).

4-(isopropilosulfonilo)-3-Ácido metilobenzoico

Etapa 1: 4-(isopropilotio)-3-Ácido metilobenzoico

30

[0209]



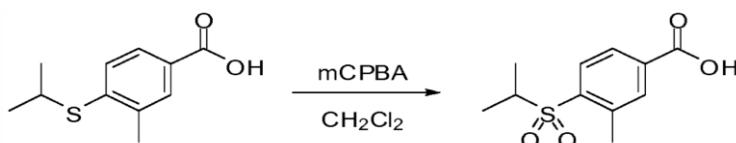
55

[0210] Butilo-litio (16 ml de 1,6 M, 26 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-bromo-3-metilo-Ácido benzoico (2,5 g, 12 mmol) y THF (63 ml) a -78°C. La mezcla se dejó en agitación a -78°C durante 30 minutos antes de una solución de 2-isopropilodisulfanylpropano (1,7 g, 12 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se dejó en agitación a -78°C durante 30 min, luego 30 min a t. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se hizo ácida con Ácido clorhídrico acuoso 4M. Después, la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-5% de MeOH en dicloromthane para dar 4-(isopropilotio)-3-Ácido metilobenzoico (870 mg, 18%). MS m/z calc. 210,3, encontrado 211,2-(M+1) $^+$. Tiempo de retención: 2,32 minutos (3 min de ejecución).

Etapa 2: 4-(isopropilosulfonilo)-3-ácido metilobenzoico

50

[0211]



60

[0212] 3-ácido clorobencenocarboperoxoico (930 mg, 4,2 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(isopropilotio)-3-metilo-Ácido benzoico (250 mg, 1,2 mmol) y diclorodimetilo (5,0 ml) a 25°C. La mezcla se dejó en agitación a 25°C durante 2 h antes de que se concentró a vacío. El material sólido blanco se recogió en diclorodimetilo y se sometió a cromatografía en columna (0-2% MeOH/diclorodimetilo) para dar 4-isopropilosulfonilo-3-metilo-ácido benzoico (90 mg,

31%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 242,3, encontrado 243,2-(M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,57 minutos (3 min de ejecución).

¹H RMN(400 MHz, DMSO) δ 13,50 (s, 1H), 8,50-7,66 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,19 (d, J = 1,16 Hz, 6H).

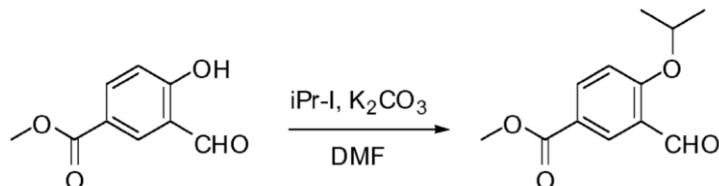
5 3-Formilo-4-acido isopropoxibenzoico

Etapa 1: Metilo 3-formilo-4-isopropoxibenzoato

[0213]

10

15



20

[0214] Para metilo 3-formilo-4-hidroxi-benzoato de metilo (10,0 g, 55,5 mmol), carbonato de potasio (30,7 g, 222 mmol) y se añadió N,N-dimetiloformamida (63 ml) 2-yodopropano (11,1 ml, 111 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se filtró usando acetato de etilo (200 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar metilo 3-formilo-4-isopropoxi-benzoato de metilo (98%) como un líquido viscoso de color amarillo. ESI-MS m/z calc. 222,2, encontrado 223,3-(M+1)+; Tiempo de retención: 1,51 minutos (3 min de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,98-4,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

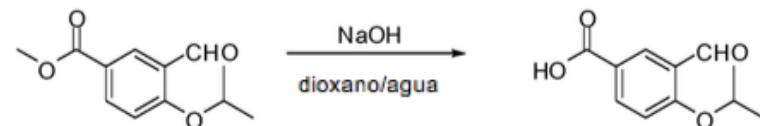
25

30 Etapa 2: 3-formilo-4-isopropoxi-ácido benzoico

[0215]

35

40



45

[0216] A una solución del éster (de la etapa anterior) en dioxano (4 ml) se añadió 2 ml de solución de hidróxido de sodio (5N). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de agua. La capa de agua se extrajo con 20 ml porción de acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos se desecharon y la capa acuosa se hizo ácida con 1M HCl. El producto resultante se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, Se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 3-formilo-4-isopropoxi-ácido benzoico (320 mg, 55% en 2 etapas) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 1,37 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

50

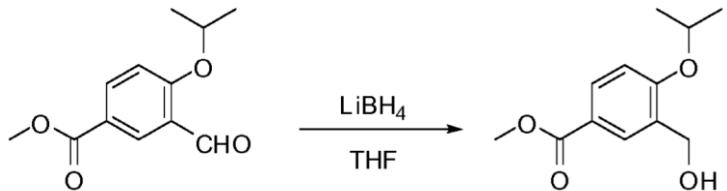
50 3-(Hidroximetilo)-4-isopropoxi-ácido benzoico

Etapa 1: Metilo 3-formilo-4-isopropoxi-benzoato

[0217]

55

60

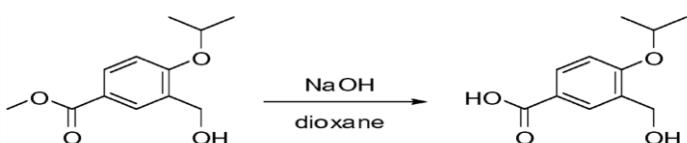


65

[0218] Metilo 3-formilo-4-isopropoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0,81 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (4,8 ml) y LiBH₄. Se añadió (3,5 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se inactivó con metanol (3 ml). La reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para producir 3-(hidroximetilo)-4-isopropoxi-benzoato de metilo (99 %) como un líquido viscoso. ESI-MS m/z calc. 224,3, encontrado 225,3-(M+1) +; Tiempo de retención: 1,26 minutos (3 min de ejecución).¹H RMN(400 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Etapa 2: 3-(hidroximetilo)-4-isopropoxi-ácido benzoico

[0219]

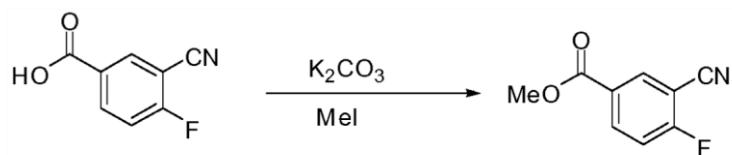


[0220] A metilo 3-(hidroximetilo)-4-isopropoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0,80 mmol) y 1,4-dioxano (1,895 ml) se añadió hidróxido de sodio (2,1 ml de 1,0 M, 2,1 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 50 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml) que se desechó. La capa acuosa se acidificó con Ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de acetato (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para producir 3-(hidroximetilo)-4-isopropoxi-ácido benzoico (89%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 210,2, encontrado 211,3 (M+1) +; Tiempo de retención: 1,01 minutos (3 min de ejecución).

3-ciano-4-isopropilosulfonilo-ácido benzoico

Etapa 1: Metilo 3-ciano-4-fluoro-benzoato

[0221]



[0222] A un 100 ml rbf se añadió 3-ciano-4-fluoro-ácido benzoico (2,6 g, 15,9 mmol), carbonato de potasio (6,6 g, 47,6 mmol), y DMF (30 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Se añadió yodomdimetilo (1,1 ml, 17,5 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se dejó en agitación durante 1H. La reacción fue completa por lcms. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera 3 veces y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Metilo 3-ciano-4-fluoro-benzoato de metilo (2,5 g, 62%) se aisló como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 179,0, encontrado 180,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,15 minutos (3 min de ejecución).

Etapa 2: 3-ciano-4-isopropilosulfonilo-ácido benzoico

[0223]



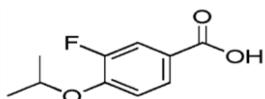
[0224] A un 100ml rbf se añadió metilo 3-ciano-4-fluoro-benzoato de metilo (2,5 g, 14,0 mmol) seguido de DMF (20 ml). Se añadió Isopropilosulfanylsodium (3,8 g, 39,7 mmol) y la reacción se colocó en un horno precalentado a 65°C en baño de aceite y se dejó agitar durante la noche. La reacción fue completa por lcms. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo 3 veces con EtOAc. Después, la capa acuosa se trató con lejía (100 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Después, se añadió 1N HCl hasta pH1. La reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera 3 veces. Se secó entonces la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente. 3-ciano-4-isopropilosulfoniilo-ácido benzoico (2,24 g) se aisló como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

5

10

Preparación de 3-fluoro-4-isopropoxi-ácido benzoico**[0225]**

15



20

Etapa 1 :

[0226] A metilo 3-fluoro-4-hidroxi-benzoato (2,0 g, 11,8 mmol) en DMF (12 ml) se añadió K_2CO_3 (6,50 g, 47,04 mmol) seguido de 2-yodopropano (2,35 ml, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml) y solución de salmuera (1 x 10 ml). Los orgánicos se separaron y se secaron sobre (Na_2SO_4). Se filtró y se concentró a vacío para dar el éster deseado. ESI-MS m/z calc. 212,2, encontrado 213,3-(M+1) $^+$; Tiempo de retención: 1,7 minutos (3 min de ejecución). ^1H RMN(400 MHz, DMSO) δ 7,76 (ddd, $J = 8,6, 2,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,79 (dt, $J = 12,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

25

30

Etapa 2:

[0227] Para el éster de dioxano se añadió anteriormente (31 ml) y solución de NaOH (31,2 ml de 1 M, 31,2 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 20 minutos, después se concentró a vacío. La mezcla en bruto se disolvió en agua y se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó usando una solución de 1 M HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre (Na_2SO_4). Se filtró y se concentró a vacío para dar Ácido 3-fluoro-4-isopropoxi-ácido benzoico (1,7 g, 72%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 198,1, encontrado 199,1 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 1,7 minutos (3 min de ejecución). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,90 (br s, 1H), 7,73 (ddd, $J = 8,6, 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,77 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

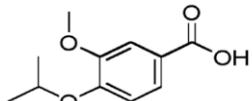
40

[0228] El siguiente compuesto también se preparó mediante los procedimientos descritos anteriormente: 4-isopropoxi-3-ácido metilobenzoico

45

Preparación de -4-isopropoxi-3-metoxi- Ácido benzoico**[0229]**

50



55

Etapa 1 :

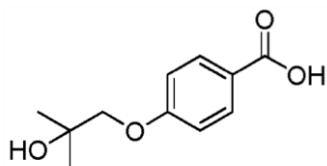
[0230] Se añadió 2-bromopropano (3,39 ml, 36,2 mmol) a una suspensión de 4-bromo-2-metoxi-fenol (5 g, 24,1 mmol), K_2CO_3 (6,67 g, 48,3 mmol) y DMSO (71 ml) a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se agitó a 55°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O y el extracto se lavó sucesivamente con 10% aq. NaOH solución, agua, solución de salmuera a continuación. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar 4-bromo-1-isopropoxi-2-metoxi-benceno (5,83 g, 94%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 244,0, encontrado 245,0 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 1,93 minutos (3 min de ejecución). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,47 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

60

65

Etapa 2:

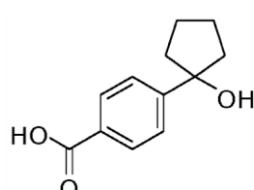
[0231] Bajo una atmósfera de nitrógeno, *terc*-butilo-litio (2,14 ml de 1,6 M en tolueno, 3,42 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-1-isopropoxi-2-metoxibenceno (400 mg, 1,63 mmol) en THF (6 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78°C, después se añadió gota a gota a un matraz que contenía CO₂(1,8 g, 40,8 mmol) (hielo seco sólido) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos de calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron a vacío. La capa acuosa resultante se acidificó con solución de 1N HCl pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los orgánicos se separaron y los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4-isopropoxi-3-metoxi-ácido benzoico (310 mg, 85%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 210,1, encontrado 211,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,23 minutos (3 min de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,53(dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,67 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

15 Preparación de 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)Ácido benzoico**[0232]****25 Etapa 1 :**

[0233] Una mezcla de 1-cloro-2-metilo-propan-2-ol (10 ml), 4-hidroxibenzonitrilo (2 g, 16,8 mmol), K₂CO₃(9,3 g, 67,3 mmol) en agua (6 ml) y dimetilol (60 ml) se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se concentró a vacío. El residuo se diluyó con éter (200 ml) y se filtró y el filtrado se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml). Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna utilizando (0-100%) EtOAc/DCM como eluyente para dar 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi) benzonitrilo (3,0 g, 94%) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 191,1, encontrado 192,3-(M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,05 minutos (3 min de ejecución).

35 Etapa 2:

[0234] A Ácido-4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)benzonitrilo (1,0 g, 5,2 mmol) en dimetilol (15 ml) se añadió una solución de NaOH (5 ml de 5 M, 25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 hora, se concentró a vacío y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). A la capa orgánica se le añadió una mezcla de solución de salmuera (10 ml) y 6N HCl (3 ml, para ajustar a pH 6). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo, que se trituró dos veces con éter dietílico para dar 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)Ácido benzoico (0,8 g, 76%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 195,1, encontrado 196,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos (3 min de ejecución). ¹H RMN(400 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 7,98-7,66 (m, 2H), 7,09-6,81 (m, 2H), 4,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,30-1,00 (s, 6H).

Preparación de 4-(1-hidroxiciclopentil)Ácido benzoico**[0235]**

[0236] Una solución de 4-bromobenzoico (4,02 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofuran (100 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió n-butilo-litio (16,0 ml de 2,5 M en hexanos, 40 mmol) gota a gota a -78°C, resultando en un jarabe espeso de color amarillo. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Ciclopentanona (3,89 ml, 44,0 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se extinguió inmediatamente con NH₄Cl saturada y se dejó

calentar a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con 1N HCl a pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo sólido se suspendió en hexanos, se filtró y el sólido se lavó con hexanos adicionales. El sólido se re-suspendió en dicloromdimetilo seguido de hexanos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con hexano y se secó al aire para dar 4-(1-hidroxiciclopentil)Ácido benzoico (1,25 g, 30%) como un sólido blanco.¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 1,93-1,71 (m, 8H).

[0237] Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento general anterior:

10 4-(1-hidroxiciclobutil)Ácido benzoico

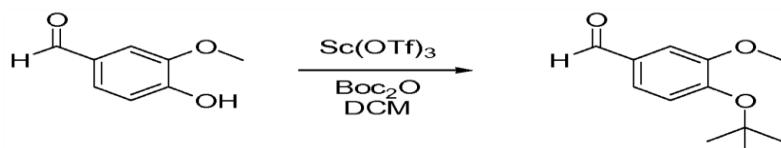
15 4-(2-hidroxibutan-2-ilo) Ácido benzoico

20 3-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-ilo)Ácido benzoico

15 4-terc-butoxi-3-ácido metoxibenzoico

Etapa 1: 4-terc-butoxi-3-metoxibenzaldehído

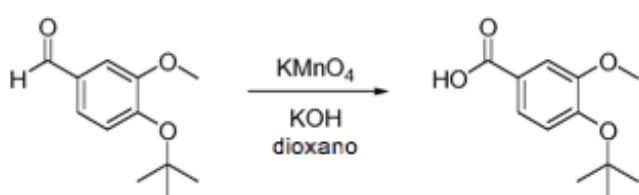
20 [0238]



30 [0239] 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (500 mg, 3,29 mmol), Boc₂O (1,74 g, 7,97 mmol), y SC(OTf)₃ (0,080 g, 0,16 mmol) se combinaron en dicloromdimetilo (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua (5 ml) y dicloromdimetilo (5 ml) y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con dicloromdimetilo (3 x 5 ml) y los orgánicos combinados se agitó con hidróxido de potasio acuoso al 10% hasta que todo el material de partida restante no se observó en la fase orgánica (TLC, 40% de acetato de etilo en hexanos). Las dos fases se separaron y después la capa de dicloromdimetilo se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para dar 4-terc-butoxi-3-metoxiben-zaldehyde (130 mg, 19%) como un aceite amarillo. R_f = 0.66 (SiO₂, 40% acetato de etilo en hexanos); ESI-MS m/z calc. 208,1, encontrado 209,2-(M+1)⁺. Tiempo de retención: 0,96 minutos (6 min de ejecución).

40 Etapa 2: 4-terc-butoxi-3-metoxibenzoico

40 [0240]



50 [0241] 4-terc-butoxi-3-metoxibenzaldehído (130 mg, 0,62 mmol) se suspendió en una mezcla de dioxano (520 µL) e hidróxido potásico (6,5 ml de 0,20 M, 1,3 mmol). KMnO₄ se añadió (150 mg, 0,93 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró a 3 ml. Se añadió Ácido clorhídrico (1M, 4 ml) y se filtró el precipitado resultante (después de reposar durante 15 minutos) y se lavó con 1M HCl y una pequeña cantidad de agua para dar-butoxi-3-metoxi 4-terc-ácido benzoico (68 mg, 49%) como un sólido blanco. R_f = 0.23-(SiO₂, 40% acetato de etilo en hexanos); ESI-MS m/z calc. 224,1, encontrado 225,2(M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,66 minutos (3 min de ejecución). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 7,66-7,41 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

60 [0242] Tabla 2 a continuación recita los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1.

ES 2 631 611 T3

Tabla 2.

Nº de comp.	LC/MS M+1	LC/TA min	RMN
1	473,50	1,51	
2	497,60	1,71	
3	483,70	1,60	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,24 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,2, 6,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,12-(q, J = 7,1Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,54 (d, J = 7,1Hz, 3H), 3,32-2,98 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,40 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,26 (t, J = 7,1Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
4	473,50	1,56	
5	470,30	1,83	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,73-(br s, 1H), 3,51-3,38 (m, 3H), 3,30 (br s, 1H), 2,33 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H), 2,07 (dd, J = 12,8, 3,1Hz, 1H), 1,73-1,54 (m, 6H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,93-(t, J = 7,4 Hz, 3H).
6	456,50	1,67	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,27 (d, J = 10,1Hz, 1H), 2,34 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,7 (m, 2H), 1,65 (dd, J = 22,9, 11,0 Hz, 4H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,23-(t, J = 7,0 Hz, 3H).
7	437,50	1,68	
8	473,50	1,73	
9	458,40	0,93	
10	495,50	1,32	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53-(dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,73-(q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 22,1, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,1Hz, 1H), 6,21 (t, J = 53,3 Hz, 1H), 4,77-4,35 (m, 2H), 3,94-3,70 (m, 1H), 3,70-3,01 (m, 5H), 2,59 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 65,0, 13,5 Hz, 1H), 2,04-1,37 (m, 7H), 1,30 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 1,19 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 3H).
11	429,40	1,29	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,58-8,47 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,25 a 7,16 (m, 1H), 7,15-6,87 (m, 3H), 4,64 (dd, J = 43,1, 11,9 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,42 (dddd, J = 24,9, 16,4, 12,3, 5,5 Hz, 2H), 3,29-3,00 (m, 2H), 2,58 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,49-1,24 (m, 2H), 1,24 a 1,12 (m, 3H).
12	453,80	1,34	
13	470,10	1,17	
14	495,40	1,12	
15	492,70	1,29	
16	457,70	1,29	
17	471,20	1,45	
18	459,70	1,60	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,26 a 7,12 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,68-4,48 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,76-3,24 (m, 4H), 2,42 (t, J = 22,9 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,0 Hz, 4H), 2,09-1,80 (m, 2H), 1,84-1,45 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,29 hasta 1,12 (m, 3H).
19	445,90	1,83	

ES 2 631 611 T3

20	471,00	1,37	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8,1,6Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-(dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,58 (ddd, J = 18,2, 10,2, 5,1Hz, 3H), 4,49 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,75 (ddd, J = 29,2, 9,6, 5,9 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 157,2 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 12,1Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,05 (dd, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,55-1,37 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
21	454,70	2,01	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43-7,25 (m, 5H), 6,54 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,80 (d, J = 14,0 Hz, 7H), 3,66-3,44 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 2,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,95-1,48 (m, 3H), 1,42-(dt, J = 21,7, 10,9 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
22	437,80	2,03	
23	453,40	2,11	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,29 (ddd, J = 6,6, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 5,43-5,30 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69-3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,32 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 7H), 2,01 (s, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,49-1,38 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,1Hz, 6H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
24	424,50	1,96	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43-7,18 (m, 7H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (d, J = 8,1Hz, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 2,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,62 (s, 4H), 1,41-(dt, J = 23,3, 11,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
25	394,19	1,83	
26	436,19	1,84	
27	410,19	1,77	
28	438,22	1,93	
29	466,25	2,12	
30	422,19	1,78	
31	440,22	1,78	
32	435,18	1,77	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 5H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,67-3,42 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,32 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,53-1,32 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
33	483,40	1,29	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 12,1, 6,1Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,75-3,59 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 3,38 (s, 4H), 2,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,05 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 1,79 (s, 5H), 1,53-1,37 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 7H).
34	479,60	1,46	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 a 7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 12,1, 6,1Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,94-3,40 (m, 3H), 3,34 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,29-2,98 (m, 1H), 2,29 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,44 (dd, J = 23,6, 12,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,05 (s, 1H), 0,55 (dt, J = 5,2, 2,6 Hz, 2H), 0,20 (q, J = 4,8 Hz, 2H).
35	467,60	1,41	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 a 7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (dq, J = 12,1, 6,1Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,95-3,02 (m, 5H), 2,22 (d, J = 21,1Hz, 5H), 1,95 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,72 (s, 5H), 1,44 (dd, J = 23,5, 12,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,16 (dd, J = 6,0, 3,6 Hz, 6H).
36	453,20	1,06	
37	467,40	1,17	
38	454,20	0,88	
39	497,10	1,10	
40	439,20	1,00	
41	467,40	1,16	
42	500,35	1,89	
43	468,32	1,24	
44	536,34	2,01	
45	506,30	1,95	

ES 2 631 611 T3

46	492,26	1,94	
47	466,32	1,35	
48	450,33	1,44	
49	446,26	1,86	
50	420,29	1,66	
51	492,19	1,68	
52	454,25	1,49	
53	461,28	2,09	
54	437,23	1,41	
55	432,23	1,88	
56	431,27	1,36	
57	441,28	1,89	
58	431,27	1,65	
59	479,31	1,34	
60	479,31	1,85	
61	479,24	1,93	
62	476,22	1,93	
63	466,34	2,15	
64	464,32	1,46	
65	464,32	1,42	
66	461,30	1,57	
67	424,29	1,29	
68	459,22	2,02	
69	452,30	1,48	
70	450,19	1,30	
71	450,19	1,33	
72	449,14	1,86	
73	446,13	1,88	
74	446,13	1,91	
75	438,19	1,37	
76	437,17	1,48	
77	434,16	1,33	
78	434,16	1,30	
79	425,17	1,72	
80	425,13	1,77	
81	424,15	1,30	
82	424,15	1,26	
83	412,27	1,97	
84	424,29	1,83	
85	424,29	1,95	
86	465,33	1,81	
87	444,24	1,95	
88	412,27	1,95	
89	420,26	1,44	
90	428,25	1,89	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43-7,25 (m, 5H), 7,05 (dt, J = 40,6, 21,9 Hz, 3H), 4,53-(dd, J = 51,1, 11,7 Hz, 2H), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,86-3,64 (m, 1H), 3,64-3,46 (m, 3H), 3,46-3,05 (m, 3H), 1,99 (dd, J = 19,7, 7,3 Hz, 1H), 1,61-(dddd, J = 49,6, 37,9, 25,1, 13,4 Hz, 6H), 1,29-1,14 (m, 3H).
91	432,22	2,05	
92	432,28	1,61	
93	465,33	1,75	

ES 2 631 611 T3

94	424,29	1,89	
95	431,27	1,60	
96	430,27	1,93	
97	412,27	1,97	
98	446,17	1,87	
99	446,17	1,90	
100	478,23	1,81	
101	478,23	1,99	
102	478,24	2,03	
103	460,29	1,95	
104	460,29	1,83	
105	479,24	2,03	
106	478,24	2,03	
107	464,32	1,42	
108	460,29	2,01	
109	433,29	1,91	
110	431,27	1,85	
111	431,27	1,73	
112	428,25	1,89	
113	428,25	1,91	
114	428,25	1,89	
115	424,29	1,97	
116	424,29	1,95	
117	424,29	1,93	
118	424,29	1,93	
119	420,26	2,05	
120	411,26	1,69	
121	411,26	1,83	
122	395,27	1,56	
123	440,30	1,09	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,63 (d, J = 19,2Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,71-4,37 (m, 3H), 3,88 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,79-3,51 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (dd, J = 15,1, 13,3 Hz, 4H), 3,10 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 35,7, 15,0 Hz, 2H), 02/23 a 02/08 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 1,90-1,58 (m, 5H), 1,43-1,31 (m, 8H).
124	439,50	1,32	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8,1,4Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-(dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,56 (td, J = 12,2, 6,1Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,16 (d, J = 33,5 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 11,5 Hz, 4H), 2,03-(dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,40-1,22 (m, 9H).
125	420,21	3,87	
126	438,20	4,03	
127	463,18	3,75	
128	439,17	3,67	
129	500,14	3,43	
130	473,12	3,03	
131	453,00	3,50	
132	470,18	2,77	
133	478,13	3,87	
134	468,19	3,23	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ 7,44-7,32 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,24 a 7,18 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 1H), 4,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,66-3,41 (m, 3H), 3,21 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,21 (s, 4H), 2,08 (p, J = 5,9 Hz, 2H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,44-(dq, J = 35,2, 11,7 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

ES 2 631 611 T3

135	476,13	3,68	
136	482,22	4,01	
137	482,22	3,85	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42-7,32 (m, 4H), 7,29 (ddd, J = 6,7, 3,9, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,88-3,71 (m, 4H), 3,66-3,37 (m, 3H), 3,21 (s, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,24 (d, J = 13,1Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,68 (d, J = 41,2 Hz, 2H), 1,59-1,38 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
138	484,18	3,20	
139	482,22	3,88	
140	468,19	3,72	
141	482,22	3,42	
142	452,19	3,40	
143	454,19	3,28	
144	438,20	3,94	
145	453,30	1,38	
146	453,50	1,57	
147	453,50	1,64	
148	469,40	1,13	
149	474,50	1,66	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,31-(td, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 7,16 hasta 7,4 (m, 4H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,65-4,33 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,53 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 3,19 (dd, J = 98,9, 20,9 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 75,3 Hz, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H), 1,64 (s, 7H), 1,59 (s, 2H), 1,41-(dq, J = 23,7, 11,6 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 1H).
150	470,50	1,97	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35-7,27 (m, 1H), 7,22 a 7,16 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 6,9, 5,4 Hz, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 11,1Hz, 1H), 3,55 (ddc, J = 14,0, 8,9, 7,0 Hz, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,31-(dd, J = 10,4, 2,1Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 12,0, 5,3 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 7H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
151	486,50	1,76	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,31-(td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,16-7,9 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,63-3,42 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,44-1,32 (m, 8H), 1,26-1,16 (m, 3H).
152	482,20	2,13	
153	529,08	3,64	
154	460,13	3,86	
155	481,10	3,92	
156	472,16	3,60	
157	517,12	3,44	
158	470,14	4,38	
159	474,11	4,04	
160	488,15	3,49	
161	512,08	3,74	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,20 (t, J = 53,3 Hz, 1H), 4,51-(dd, J = 49,8, 11,6 Hz, 2H), 3,90-3,04 (m, 7H), 2,44-2,09 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,70 (ddt, J = 36,4, 24,7, 12,2 Hz, 4H), 1,40 (dd, J = 23,7, 11,9 Hz, 2H), 1,22 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 3H).
162	474,11	3,44	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,6,5,5Hz, 2H), 7,13-(dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 4,46 (d, J = 60,1Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,62-3,41 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,25 (t, J = 24,6 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 12,4, 9,5 Hz, 3H), 1,63 (s, 7H), 1,48-1,32 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
163	486,14	3,82	

ES 2 631 611 T3

164	470,40	1,87	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (d, J = 7,1Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,11-(dd, J = 12,5, 5,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63-3,17 (m, 5H), 2,84 (s, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,08 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,61-(dd, J = 41,8, 30,5 Hz, 8H), 1,24 (d, J = 14,5 Hz, 10H).
165	456,40	2,16	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27 (tdd, J = 4,3, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,17 a 7,8 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 11,1Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,59-3,35 (m, 3H), 3,21 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,08 (dd, J = 13,8, 2,5 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,75 -1,56 (m, 4H), 1,50 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,1Hz, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
166	468,20	2,03	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31 a 7,23 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 4H), 3,57-3,39 (m, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,12-1,82 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,48 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,1Hz, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
167	494,20	1,82	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 4H), 7,29 (ddd, J = 12,7, 6,1,3,3 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 53,3 Hz, 1H), 4,67-4,35 (m, 2H), 3,78 (ddd, J = 36,5, 16,9, 9,1Hz, 1H), 3,65-3,06 (m, 5H), 2,29 (dt, J = 42,8, 14,1Hz, 2H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,71-(dddd, J = 42,9, 30,9, 23,5, 8,2 Hz, 3H), 1,42-(dt, J = 21,5, 10,8 Hz, 3H), 1,32-1,12 (m, 3H).
168	438,40	1,98	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42-7,24 (m, 7H), 6,90-6,83 (m, 2H), 4,57 (dp, J = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,67-3,05 (m, 5H), 2,37-2,07 (m, 2H), 1,99 (ddd, J = 12,6, 4,3, 1,6 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 62,5 Hz, 3H), 1,54-1,37 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,1Hz, 7H), 1,20 (q, J = 6,6 Hz, 3H).
169	438,00	1,98	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46-7,32 (m, 4H), 7,28 (ddd, J = 11,7, 5,7, 3,5 Hz, 2H), 6,97-6,85 (m, 3H), 4,64-4,31 (m, 3H), 3,77 (d, J = 31,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,43-2,97 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,13 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 3H), 1,50-1,34 (m, 3H), 1,33 (d, J = 6,1Hz, 6H), 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
170	438,40	1,95	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48-7,33 (m, 4H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93-(ddt, J = 23,5, 19,8, 7,4 Hz, 2H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 3,90-3,66 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 2H), 3,44-3,02 (m, 3H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,6 a 1,10 (m, 18H).
171	472,14	4,10	
172	499,12	3,25	
173	470,18	3,27	
174	452,19	3,25	
175	464,20	3,37	
176	450,16	3,18	
177	456,18	3,23	
178	468,19	3,23	
179	452,19	3,23	
180	438,20	3,03	
181	512,07	3,90	
182	486,14	3,25	
183	472,11	3,10	
184	468,19	3,33	
185	456,70	1,87	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46-7,33 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 16,1,5,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 12,2, 6,1Hz, 2H), 4,47-4,16 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65-3,36 (m, 3H), 3,20 (s, 1H), 2,28 (dd, J = 27,2, 12,2 Hz, 2H), 1,98 (dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 39,5 Hz, 3H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,39 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 6H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
186	454,50	1,66	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48-7,33 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,66-4,46 (m, 2H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,61 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,37 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,21 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 39,8, 13,2 Hz, 2H), 2,00 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 7H).

	187	468,70	1,91	
5	188	482,70	2,02	
	189	498,18	1,75	
10	190	452,30	2,18	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,43-7,32 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22 hasta 7,15 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 36,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,68-3,33 (m, 4H), 3,19 (s, 1H), 2,32 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,12-1,92 (m, 1H), 1,67 (d, J = 21,8 Hz, 3H), 1,55-1,36 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,21-(q, J = 7,1Hz, 3H).
	191	466,50	2,18	
	192	452,30	2,38	
15	193	416,70	2,00	
	194	404,50	2,04	

ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR PROPIEDADES DE INHIBICIÓN NaV DEL COMPUESTOMétodo ensayo potencial de membrana óptica E-VIPR con la estimulación eléctrica

[0243] Los canales de sodio son proteínas dependientes de voltaje que se pueden activar mediante la inducción de cambios de voltaje de membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en Métodos de Ensayo de Canal de Iones PCT/US01/21652, incorporado aquí por referencia y se hace referencia como E-VIPR. El instrumento comprende un controlador de placa de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras se graba simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje, y un dispositivo para insertar electrodos en el pocillo. Bajo el control informático integrado, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

[0244] 24 horas antes del ensayo en E-VIPR, las células HEK que expresan el subtipo NaV humano, como NaV 1,7, se siembran en placas de 384 pocillos recubiertos con poli-lisina en la 15.000-20,000 células por pocillo. Otros subtipos se llevan a cabo en un modo análogo en una línea celular que expresa el NaV de interés. Células HEK se cultivan en medios de comunicación (composición exacta es específica para cada tipo de célula y el subtipo NaV) suplementado con 10% FBS (suero bovino fetal, cualificado; GibcoBRL # 16140-071) y 1% de Pen-Strep (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL # 15140-122). Las células se cultivan en matraces de tapón ventilado, en el 90% de humedad y 10% de CO₂, A 100% de confluencia. Por lo general, se dividen por tratamiento con tripsina 1:10 ó 1:20, dependiendo de las necesidades de programación, y se cultivaron durante 2-3 días antes de la siguiente división.

Reactivos y Soluciones:

100 mg/ml Pluronic F-127 (Sigma # P2443), en DMSO seco

[0245]

Placas de compuestos: placa de fondo redondo de 384 pocillos, por ejemplo polipropileno de fondo redondo # 3656 Corning de 384 pocillos

Placas de células: placa tratada de cultivo de tejidos de 384 pocillos, por ejemplo Greiner # 781091-1B

[0246] 10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora # 00-100-010) en DMSO seco

[0247] 10 mM CC2-DMPE (Aurora # 00-100-008) en DMSO seco

[0248] 200 mM ABSC1 en H₂O

[0249] Tampón de baño1. Glucosa de 10 mM (1,8 g/L), cloruro de magnesio (anhidro), 1 mM (0,095 g/L), cloruro de calcio, 2 mM (0,222 g/L), HEPES 10 mM (2,38 g/L), cloruro de potasio, 4,5 mM (0,335 g/L), cloruro de sodio 160 mM (9,35 g/L).

[0250] Solución de tinte de hexilo: Tampón de baño1 + 0,5% (3-ciclodextrina (hacer esto antes de su uso, Sigma # C4767), δ μM CC2- DMPE + 2,5 μM DiSBAC₆(3). Para hacer la solución, añadir el volumen de 10% de Pluronic F127 madre igual a volúmenes de CC2-DMPE + DiSBAC₆(3). El orden de preparación consiste primero en mezclar Pluronic y CC2-DMPE, luego añadir DiSBAC₆(3), mientras que se aplica vórtex, y luego se añade baño1 + β-Ciclodextrina.

Protocolo del ensayo:**[0251]**

5 1) Compuestos pre-punto (en DMSO puro) en placas de compuesto. Control de vehículo (DMSO puro), el control positivo (20 mM de DMSO de tetracaína madre, 125 µM final en el ensayo) y compuestos de ensayo se añaden a cada pocillo a 160x la concentración final deseada en DMSO puro. El volumen de placa del compuesto final será 80µL (80 veces dilución intermedia de 1 µL DMSO; 160 veces dilución final después de la transferencia a la placa de célula). Concentración final de DMSO para todos los pocillos en el ensayo es 0,625%.

10 2) Preparar la solución de tinte de hexilo.

10 3) Preparar placas de las células. En el día del ensayo, el medio se aspiró y las células se lavan tres veces con 100 µL Solución de Baño1, manteniendo 25 µL de volumen residual en cada pocillo.

15 4) Dispensar 25 µL por pocillo de solución de tinte de hexilo en placas de las células. Incubar durante 20-35 minutos a temperatura ambiente o condiciones ambientales.

15 5) Dispensar 80 µL por pocillo de Baño1 en placas de compuestos. Se añade Ácido Amarillo-17 (1 mM) y cloruro de potasio puede ser alterado a partir de 4,5 a 20 mM dependiendo del subtipo y el ensayo de sensibilidad NaV.

20 6) Lavar placas de células tres veces con 100 µL por pocillo de Baño1, dejando 25 µL de volumen residual. A continuación, transfiere 25 ul por pocillo de placas de compuesto a las placas de células. Incubar durante 20-35 minutos a temperatura ambiente/condiciones ambientales.

25 7) Leer Placa en E-VIPR. Usar el amplificador controlado por corriente para suministrar pulsos de ondas de estimulación para típicamente 9 segundos y una velocidad de barrido de 400 Hz. Una grabación de pre-estímulo se realiza durante 0,5 segundos para obtener la línea de base de intensidades no estimulada. La forma de onda de estimulación se aplica durante 9 segundos, seguido por 0,5 segundos de grabación después de la estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo. La forma de onda estimulatoria de la estimulación eléctrica es específica para cada tipo de célula y puede variar la magnitud, duración y frecuencia de la corriente aplicada para proporcionar una señal óptima de ensayo.

30 Análisis de los datos

35 [0252] Los datos se analizaron e fueron objeto de informe como relaciones normalizadas de intensidades de emisión de fondo restado medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Las intensidades de fondo se restan de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de pocillos de ensayo tratados de manera idéntica en los que no hay células. La respuesta como una función del tiempo se informa a continuación como las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$40 R(t) = \frac{(\text{intensidad } 460 \text{ nm} - \text{fondo } 460 \text{ nm})}{(\text{intensidad } 580 \text{ nm} - \text{fondo } 580 \text{ nm})}$$

45 [0253] Los datos se reducen aún más mediante el cálculo de las relaciones iniciales (R_i) y finales (R_f). Estos son los valores medios de relación durante parte o todo el período de pre-estimulación, y durante puntos de muestra durante el período de estimulación. La respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$ luego se calcula y se reporta como una función del tiempo.

45 [0254] Las respuestas de control se obtienen realizando los ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tales como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivos (P) se calculan del modo anterior. La actividad de antagonista del compuesto A se define como:

50

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

55

donde R es la respuesta de relación del compuesto de ensayo

ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA LA ACTIVIDAD DE NaV E INHIBICIÓN DE LOS COMPUESTOS DE ENSAYO

60

[0255] Electrofisiología de pinzamiento zonal se utilizó para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en neuronas de la raíz del ganglio dorsal. Neuronas de rata se aislaron de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (medios de cultivo consistieron en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Neuronas de diámetro pequeño (nociceptores, 8-12 µm de diámetro) se han identificado visualmente y sondado con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un

amplificador (Axon Instruments). El modo de "pinza de voltaje" se ha utilizado para evaluar la Cl50 de los compuestos que sostiene las células a - 60 mV. Además, el modo de "pinza de corriente" se ha empleado para probar la eficacia de los compuestos en el bloqueo de la acción potencial de generación en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

5

Ensayos de IonWorks.

[0256] las corrientes de sodio se registraron utilizando el sistema de pinza de parche automatizado, IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Las células que expresan subtipos de NaV se cosechan del cultivo de tejido y se colocan en suspensión a 0,5-4 millones de células por mL Baño1. El instrumento Ion Works mide los cambios en las corrientes de sodio en respuesta a la fijación de voltaje aplicada de manera similar al ensayo de pinzamiento zonal tradicional, excepto en un formato de 384 pocillos. Utilizando los IonWorks, relaciones de dosis-respuesta se determinaron en el modo de fijación de voltaje mediante la despolarización de la célula a partir del experimento potencial de mantenimiento específico a un potencial de ensayo de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de ensayo. La influencia del compuesto sobre las corrientes se miden al potencial de ensayo.

10

Ensayo de unión de 1-benzazepina-2-ona

[0257] Las propiedades de inhibición de canal de sodio de los compuestos de la invención también se pueden determinar por métodos de ensayo descritos en Williams, B.S. et al., "Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV 1.7," Biochemistry, 2007, 46, 14693-14703.

[0258] Los compuestos exemplificados de la Tabla 1 en el presente documento son activos contra uno o más canales de sodio como se mide utilizando los ensayos descritos anteriormente en este documento tal como se presenta en la Tabla 3.

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CI50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	+++
9	+++
10	++
11	+
12	+
13	++
14	+
15	++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+
22	+++
23	+++
24	+++
25	+
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	++
33	++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
40	+
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+
48	+++
49	+++
50	+
51	++
52	++
53	++
54	++
55	++
56	+
57	+++
58	++
59	++
60	+++
61	+++
62	+++
63	++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+
68	++
69	+++
70	++
71	+
72	++
73	+++
74	++
75	+++
76	++
77	++
78	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
79	+++
80	+++
81	++
82	++
83	+
84	++
85	+++
86	+
87	+++
88	+
89	+++
90	+++
91	++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+
96	+
97	+++
98	+
99	+
100	+++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	++
109	+++
110	+++
111	++
112	+++
113	+
114	++
115	+++
116	+++
117	+

CI50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
118	+++
119	++
120	++
121	++
122	+
123	+
124	++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	++
131	+++
132	+
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+
148	+
149	+++
150	+++
151	+++
152	+
153	+
154	++
155	+++
156	+++

Cl50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	++
162	+++
163	+++
164	+
165	+
166	+
167	+++
168	+++
169	++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++

Cl50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Nº de compuesto	Datos de actividad comprimidos
177	+++
178	+++
179	+++
180	++
181	+++
182	++
183	+++
184	++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	++
194	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5

10

15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, CF₃, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidades de CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₃O, NR⁸.

30 reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸ ;
R² es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ deuteroado, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo, CF₃, CHF₂, O una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidades de CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸.

SO_2 , N , CF_2O NR¹, R³ es alquilo C₁-C₆ o halo-

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, CF₃, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidades de CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂, o NR, o 2 R⁸ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo:

R^9 es H, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CO_2R , halo, OH, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, $N(R)_2$, $NRCOR$, $CON(R)_2$, CN, o SO_2R ;

40 R es H, alquilo C₁-C₆, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalqu

el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico; N es un número entero de 0 a 4 inclusive; y

o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

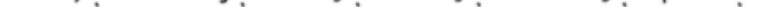
45 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, piridilo, tiazol, o pirazol, CH₂CH₃ sustituido opcionalmente,

50

The figure shows four chemical structures arranged horizontally. From left to right: 1) 2-methylthiazole, featuring a five-membered ring with a sulfur atom at position 4 and a methyl group at position 2. 2) 4-methoxy-2-methylpyridine, featuring a six-membered pyridine ring with a methoxy group at position 4 and a methyl group at position 2. 3) 2-methylthiazole, identical to the first structure. 4) 2-methylimidazole, featuring a five-membered imidazole ring with a methyl group at position 2.

55

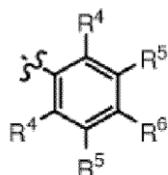
The diagram shows seven chemical structures of heterocyclic compounds. From left to right: 1) 2-methylimidazole, represented by a five-membered ring with a nitrogen atom at position 4 and a methyl group at position 2. 2) 2-methylpyridine, represented by a six-membered ring with a nitrogen atom at position 4 and a methyl group at position 2. 3) 2-methyl-4-pyridylmethanol, represented by a six-membered ring with a nitrogen atom at position 4, a methyl group at position 2, and a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at position 5. 4) 2-methoxy-4-pyridylmethanol, represented by a six-membered ring with a nitrogen atom at position 4, a methoxy group (-OCH₃) at position 2, and a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at position 5. 5) 2-methoxy-4-pyridylmethane, represented by a six-membered ring with a nitrogen atom at position 4, a methoxy group (-OCH₃) at position 2, and a methyl group (-CH₃) at position 5.

60 

$$, 0$$

El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es

5



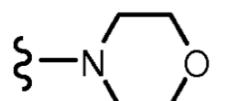
10

donde:

- 15 R^4 es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂, o NR⁸;
- 20 R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;
- 25 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilo, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; o dos apariciones de R⁴ y R⁵ o R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁴ es H, CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl, OCHF₂, CHF₂, CF₃, CH₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, CH₂OCH₃ o

30

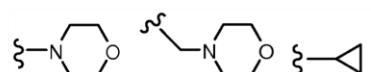


35

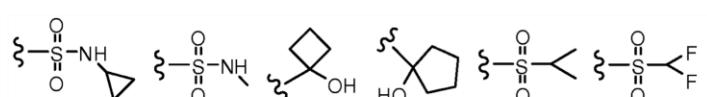
5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁵ es H, CH₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, CF₃, CN, o CH₂OH.

40 6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁶ es H, F, Cl, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OtBu, tBu, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CH₂CH₃, CH(OH)CH(CH₃)₂, C(OH)(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH₂OH SO₂CH₃, SO₂CF₃, SO₂CH(CH₃)₂, SO₂CH₂CH₃, CH₂OCH₂CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, OCHF₂, OCH₂CF(CH₃)₂,

45



50



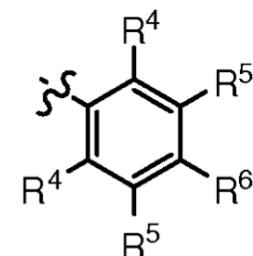
7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

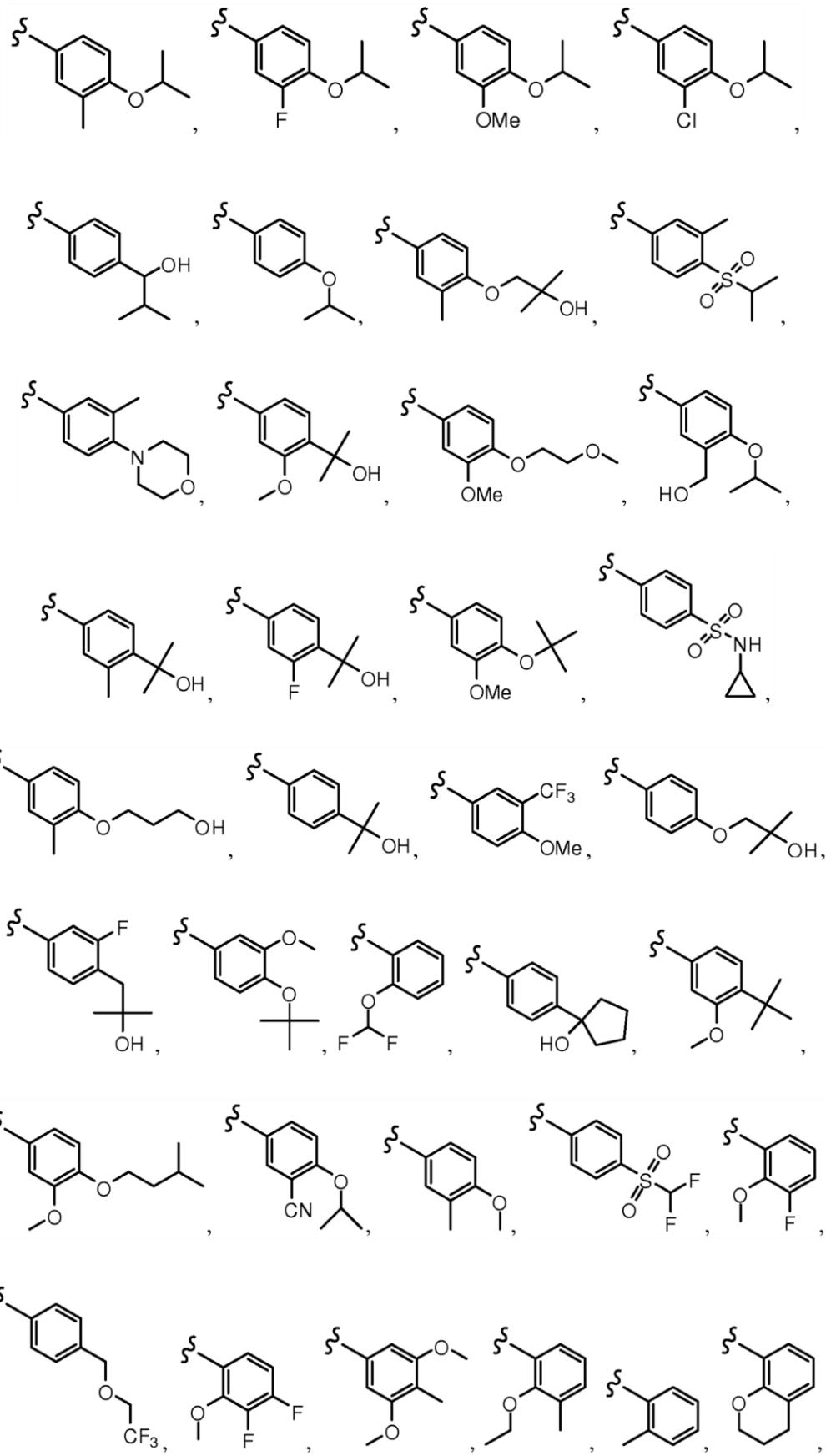
55

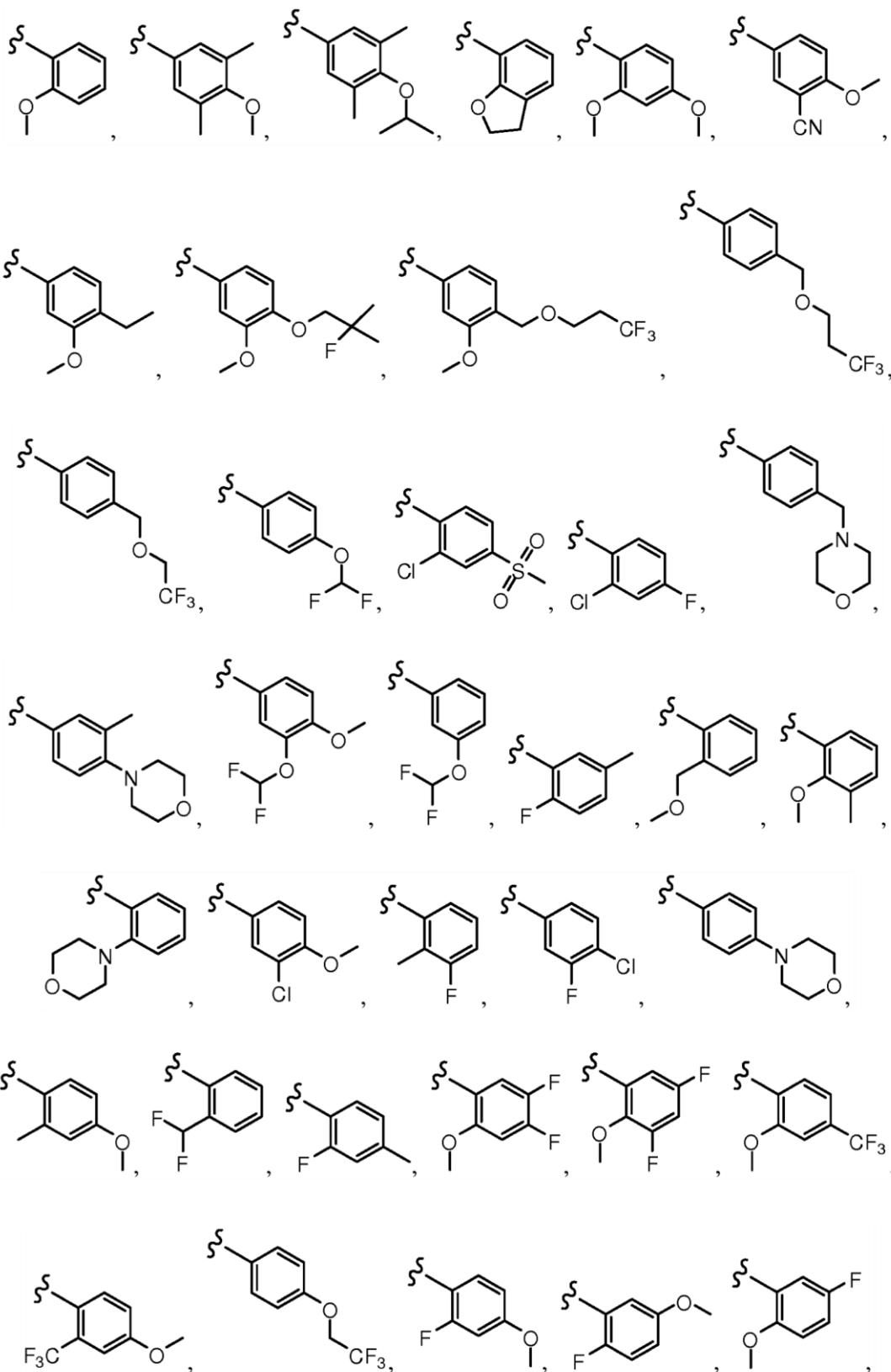
60

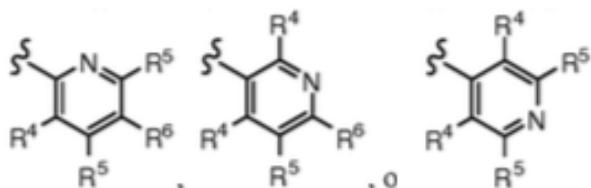
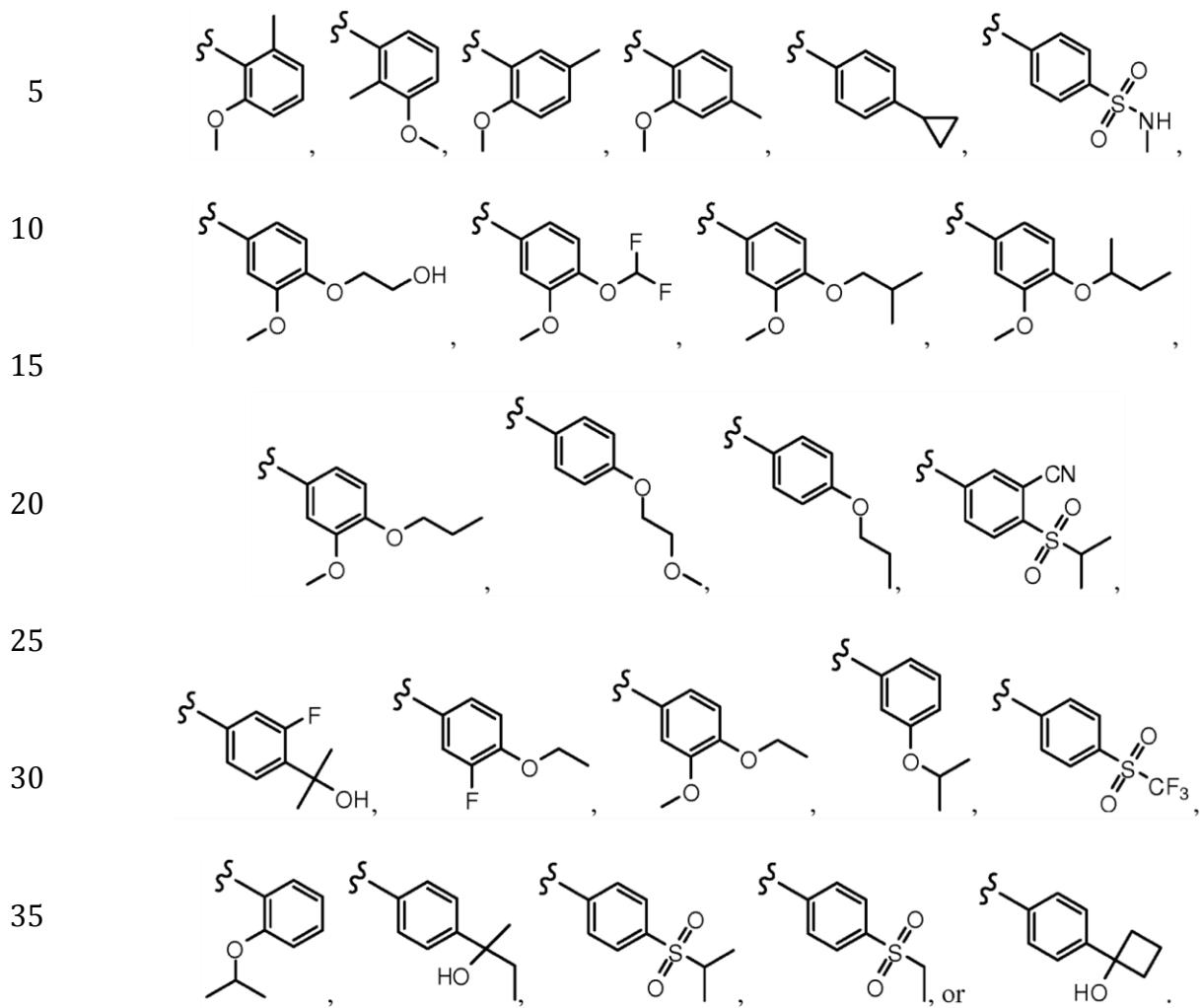
65

se selecciona de:









R^4 es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluoroalcoxi, halo, CN, OH, OR⁸,N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, está ramificado o cíclico (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;

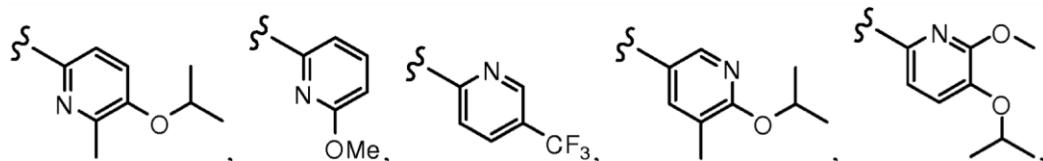
R^5 H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluoroalcoxi, halo, CN, OH, OR⁸,N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;

R^6 es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluoroalcoxi, halo, CN, OH, OR⁸, N(R⁸)₂, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, R⁹, heterocicloalquilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; o

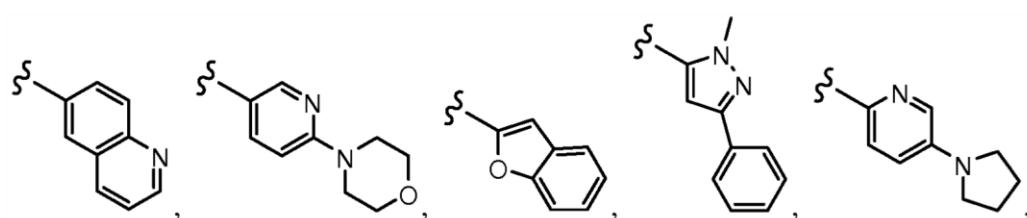
- 5 dos apariciones de R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ juntos con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que A se selecciona entre los siguientes:

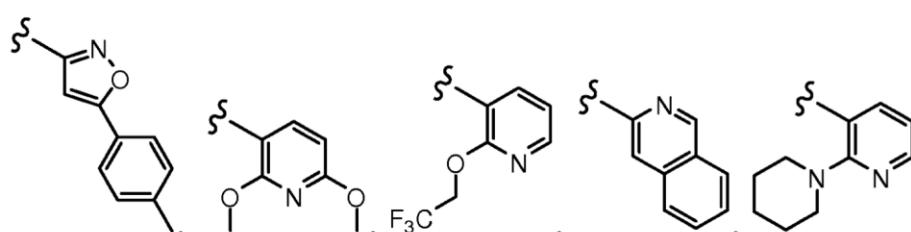
10



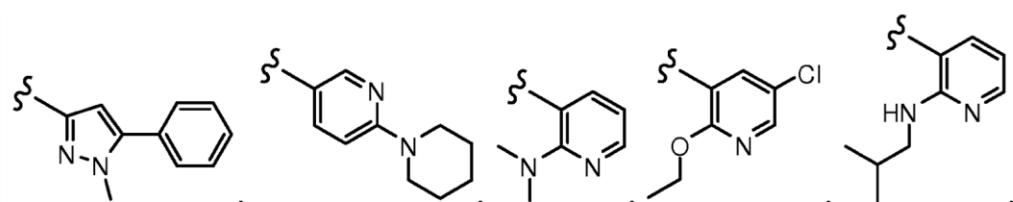
15



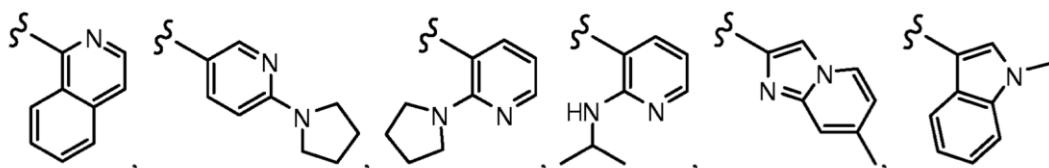
30



35



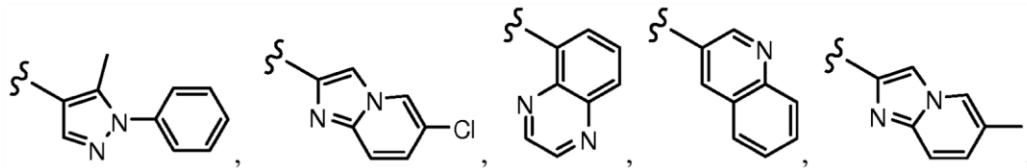
45



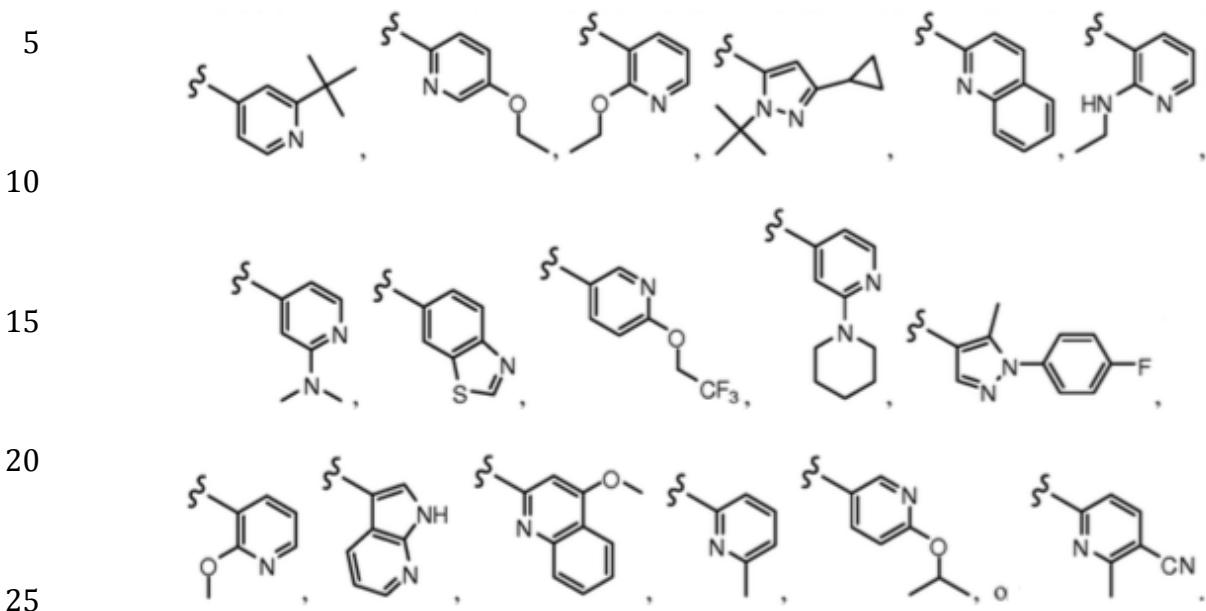
50

55

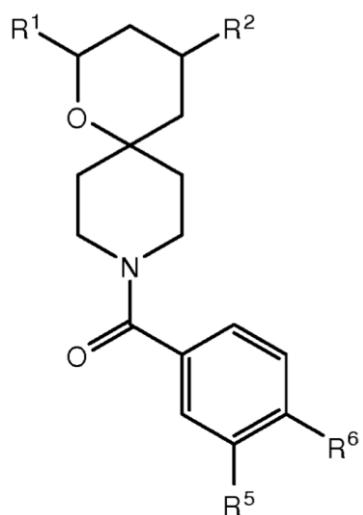
60



65



11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IA:



IA

donde:

55 R^1 es un arilo o heteroarilo;

R^2 es alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi C₁-C₆;

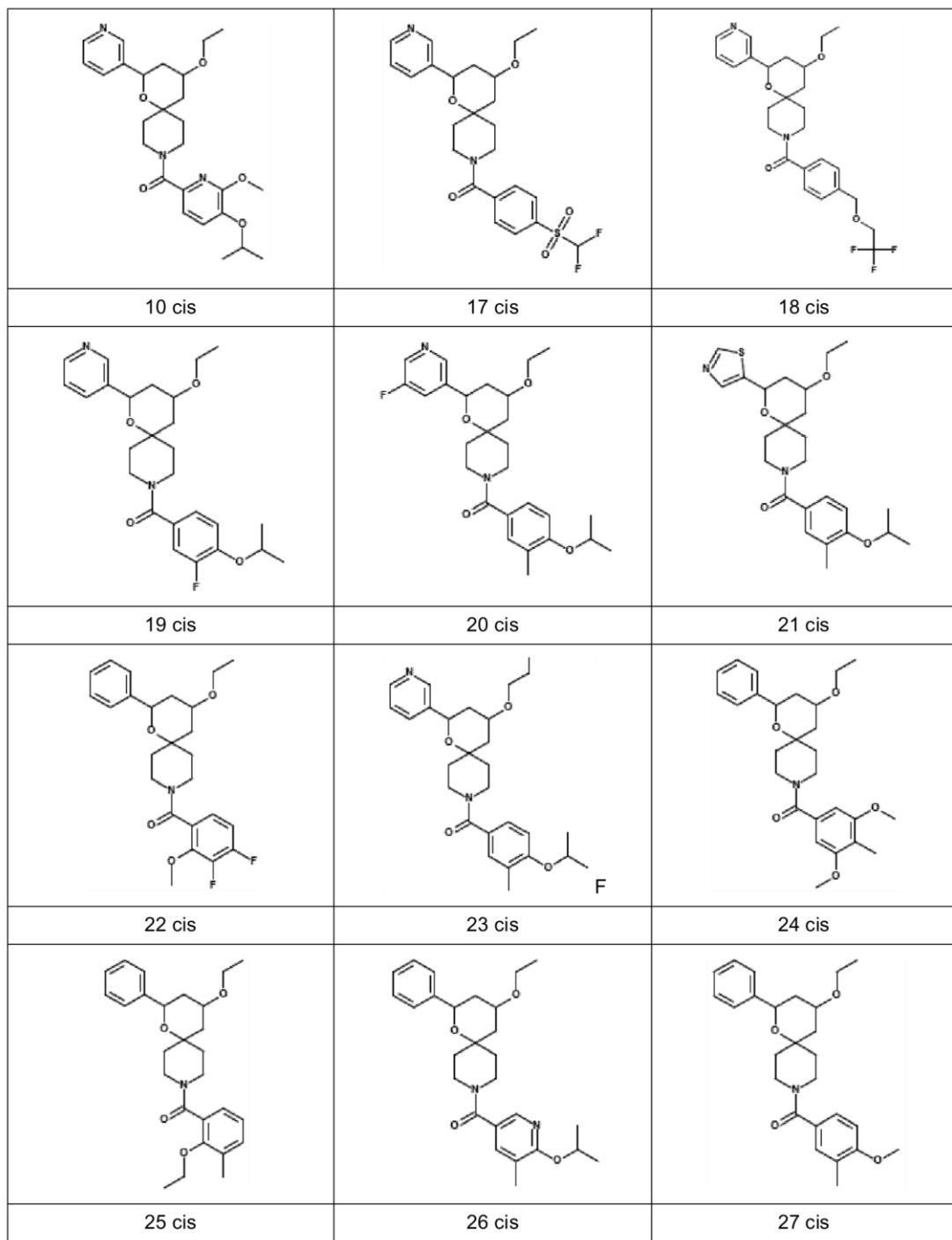
R^5 es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸;

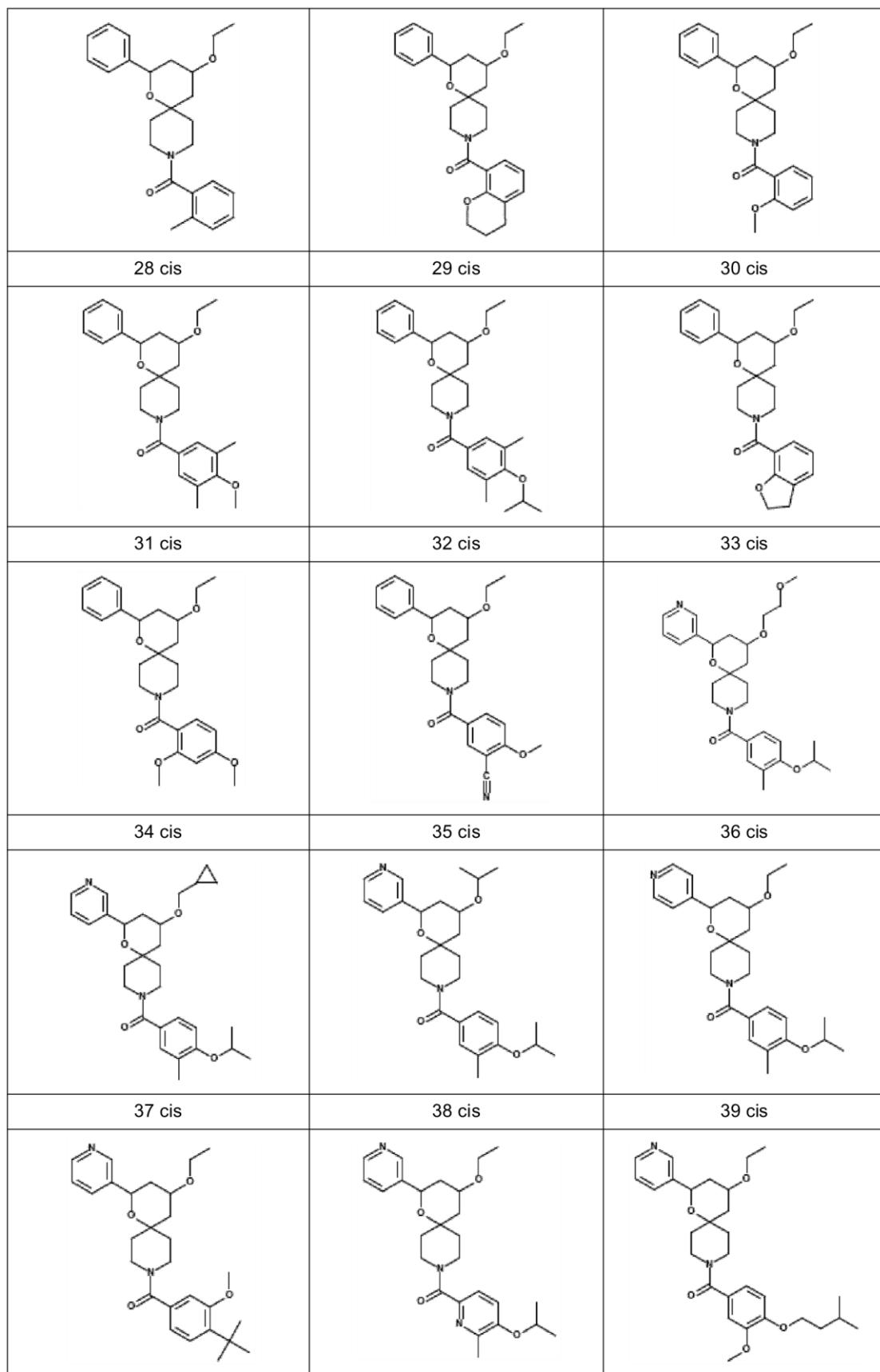
60 R^6 es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, CN, OR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁸)₂, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta tres unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂O NR⁸; y

65 R^8 es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, CF₃, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C₁-C₈)-R⁹ en la que hasta dos unidad CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, N, CF₂, O NR, O₂R⁸ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo.

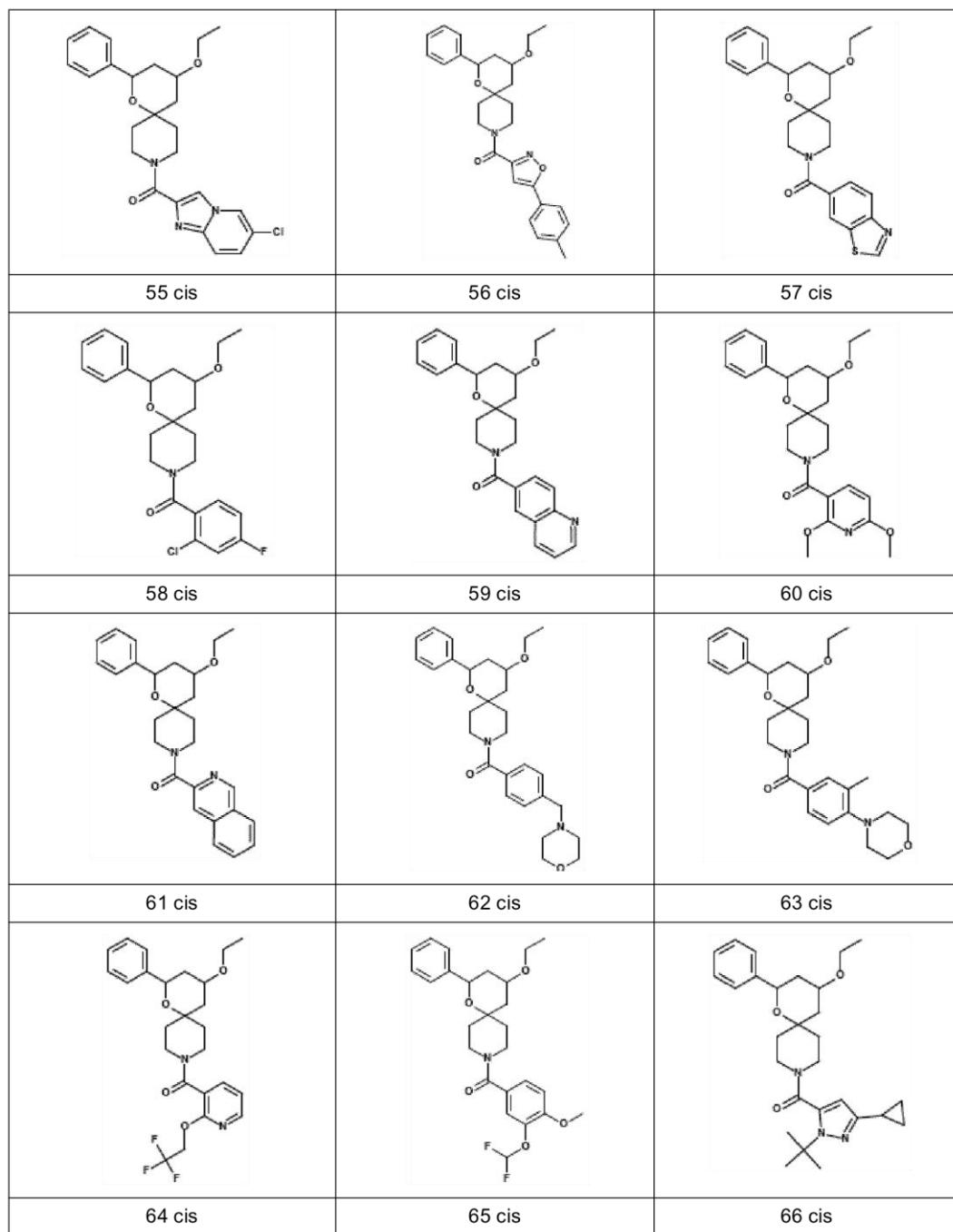
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de la siguiente tabla:

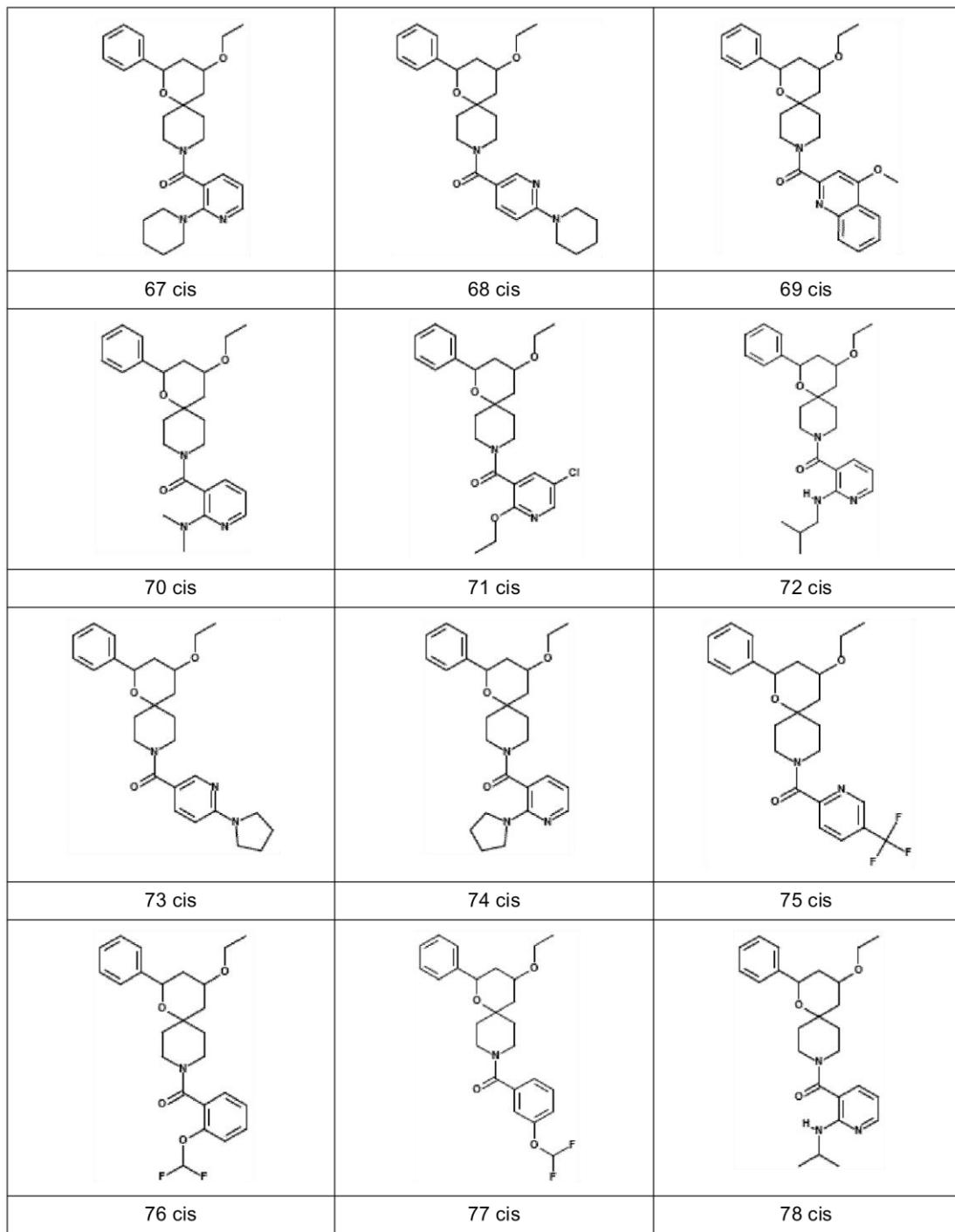
	1 cis	2 cis	3 cis
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			
65			

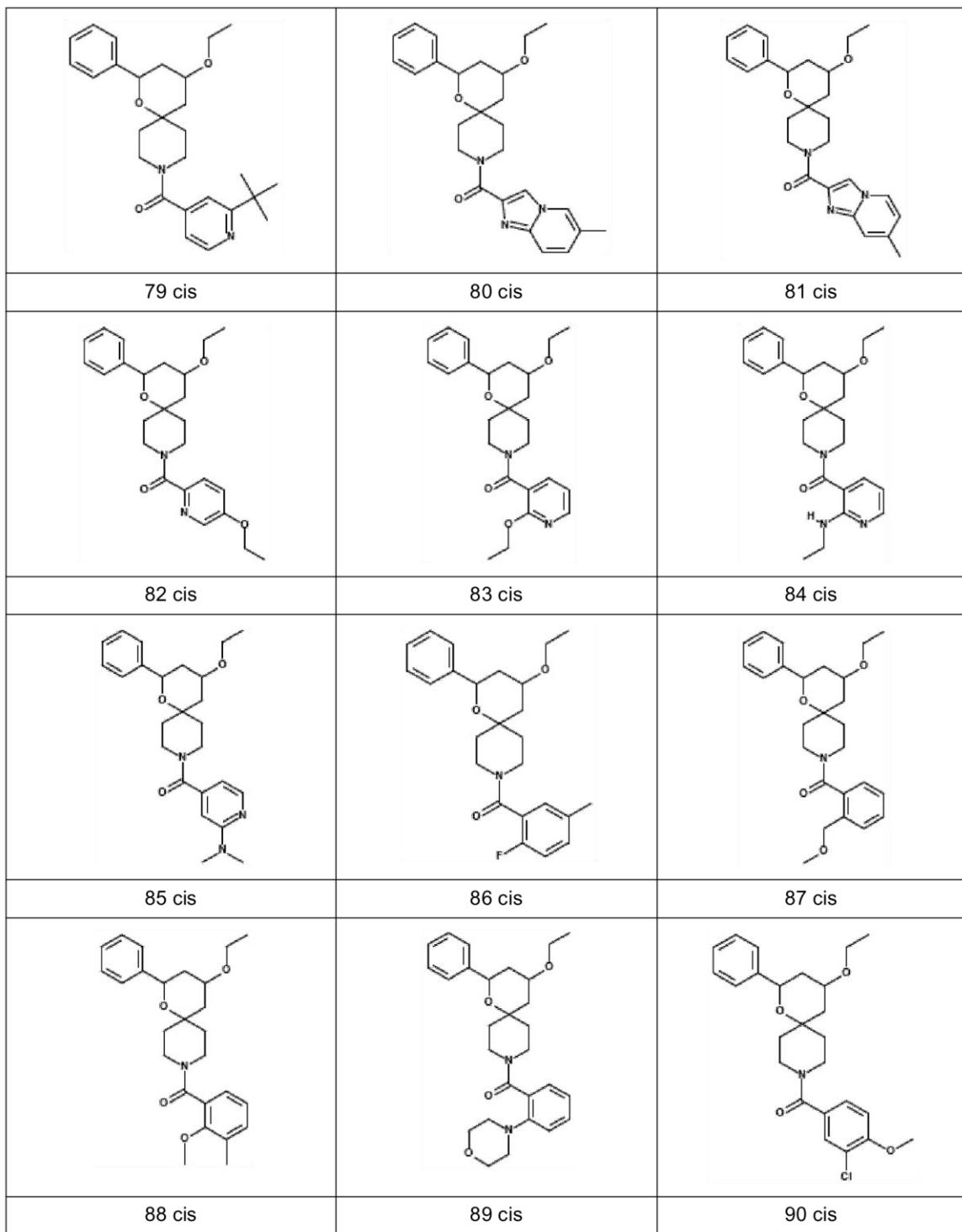


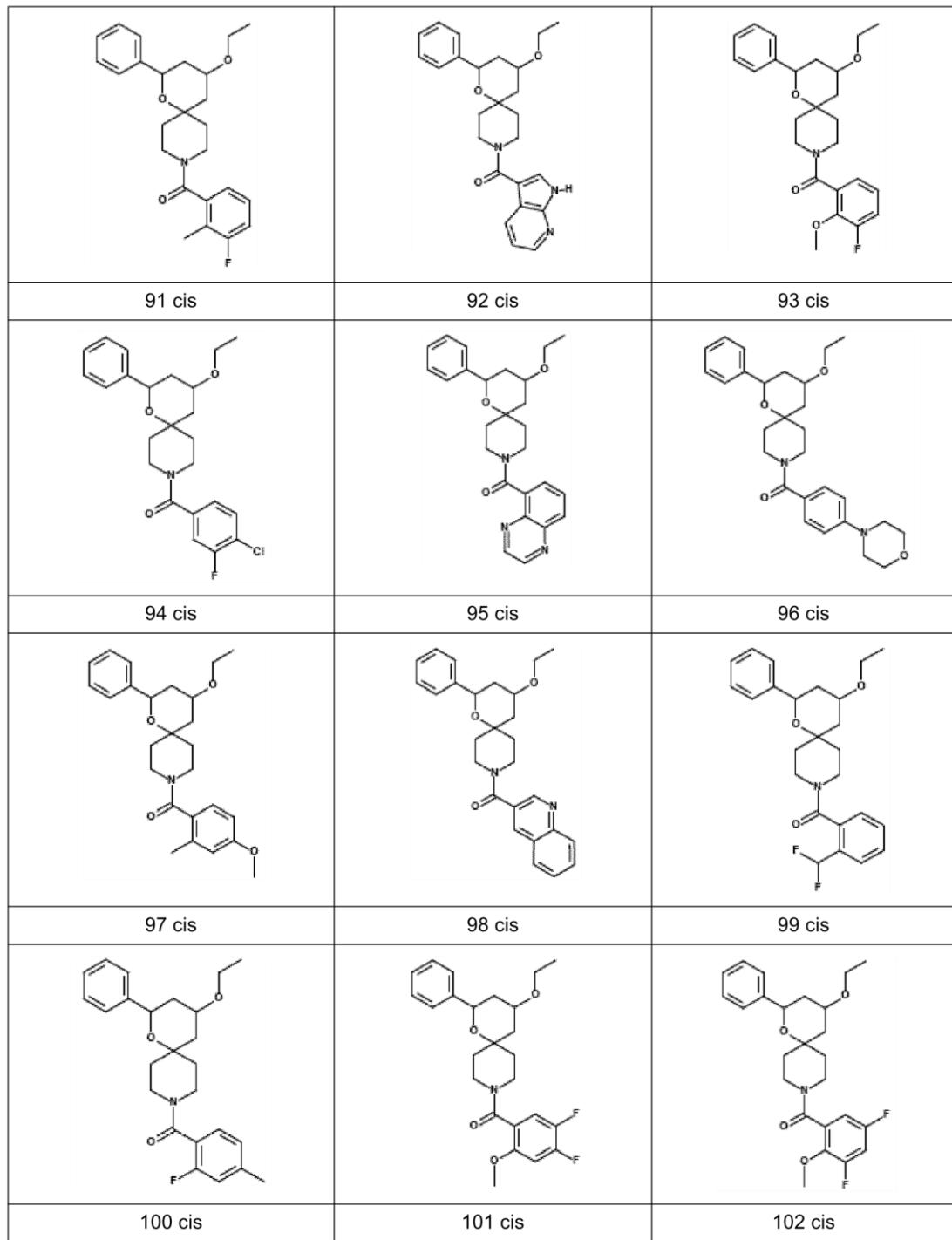


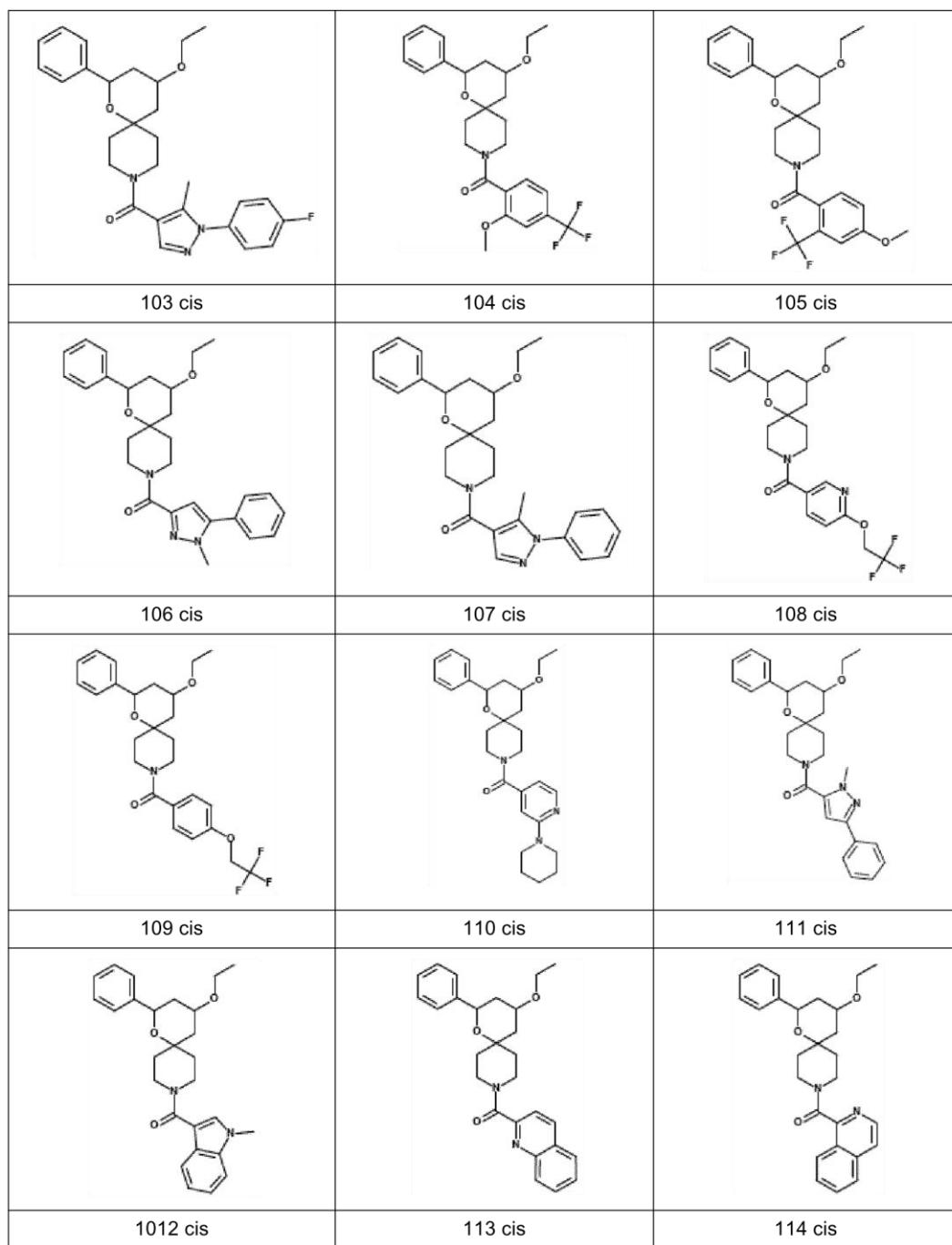
40 cis	41 cis	42 cis
43 cis	44 cis	45 cis
46 cis	47 cis	48 cis
49 cis	50 cis	51 cis
52 cis	53 cis	54 cis

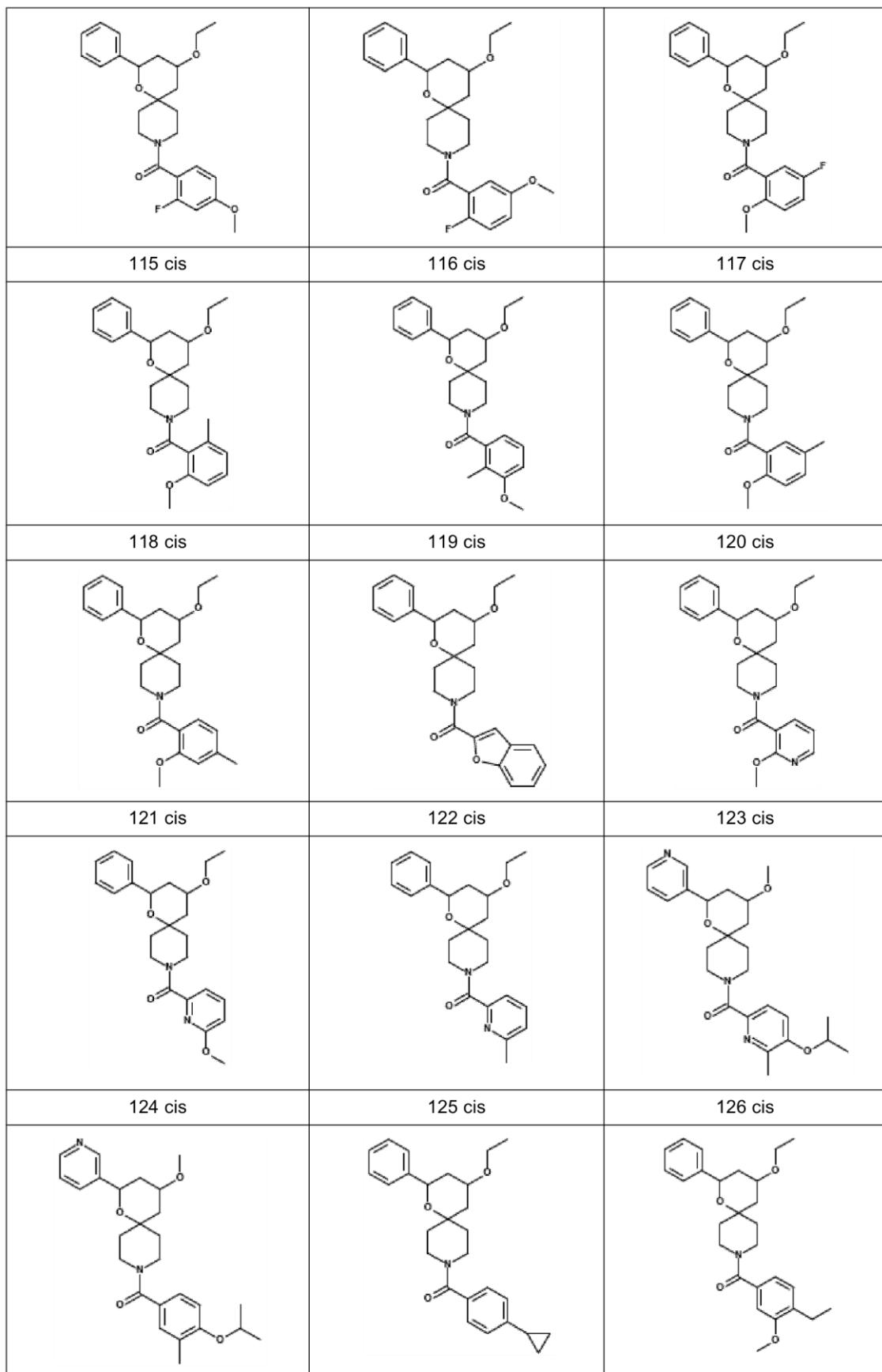




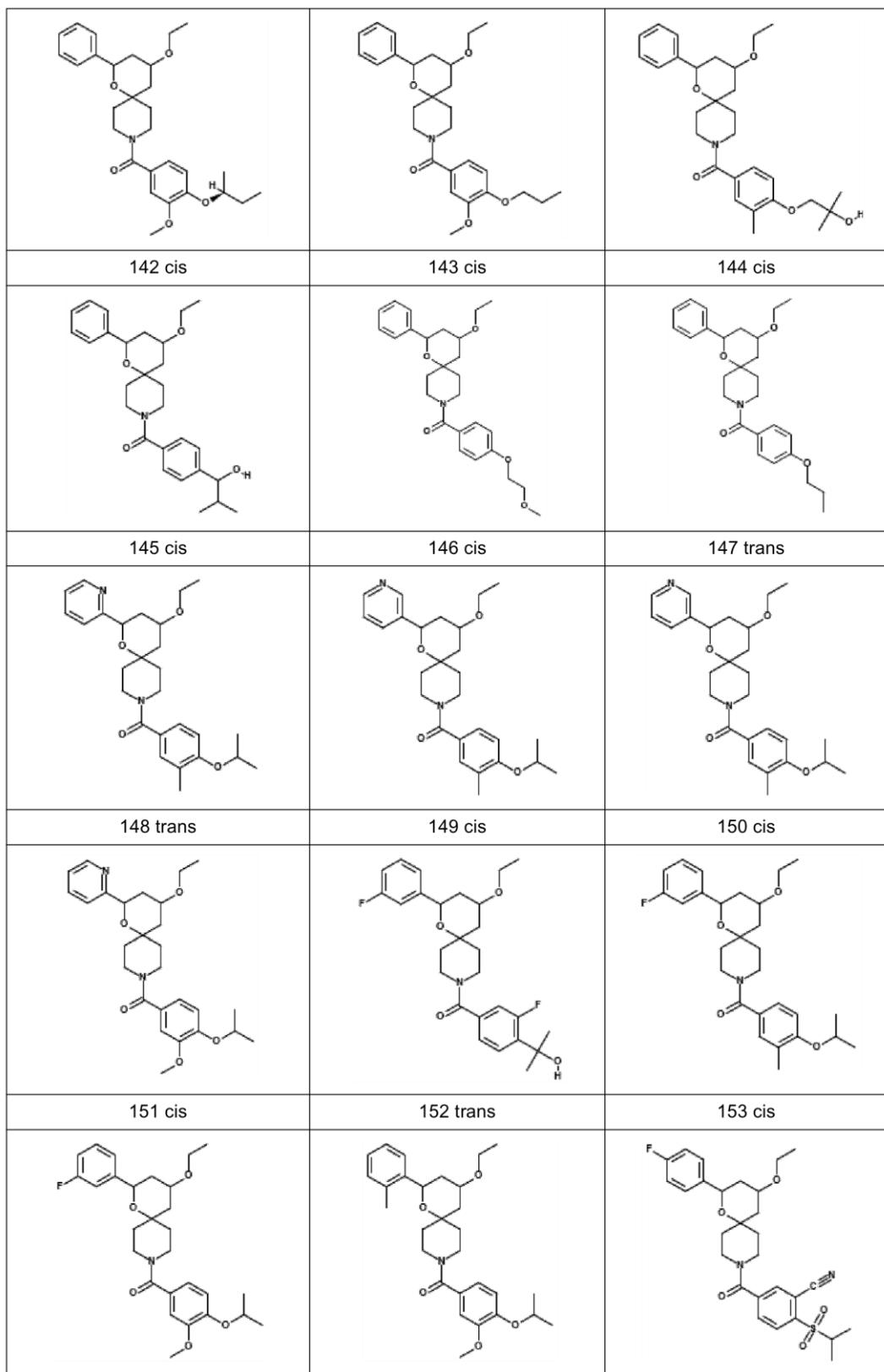


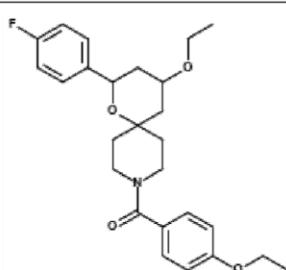
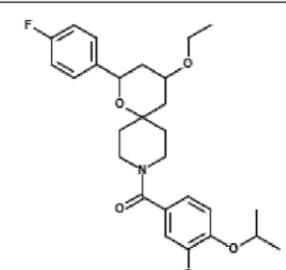
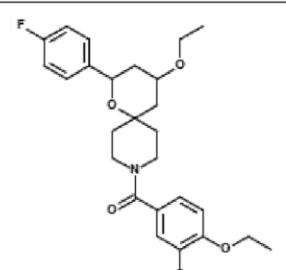
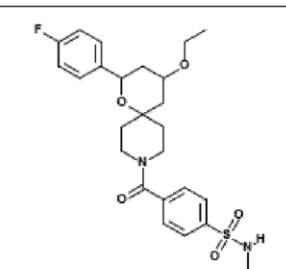
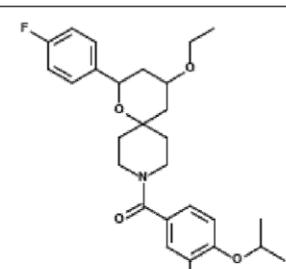
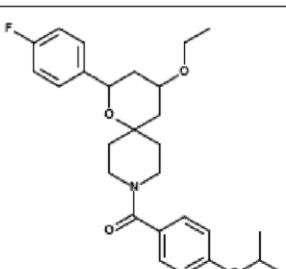
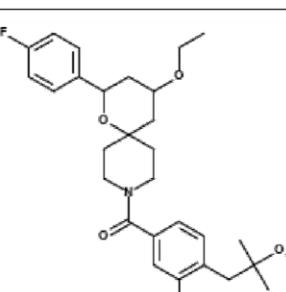
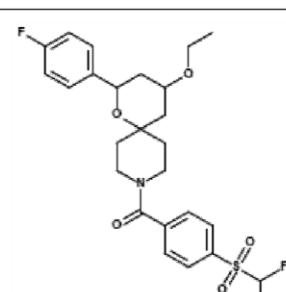
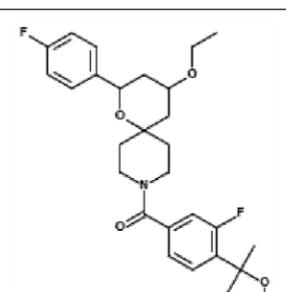
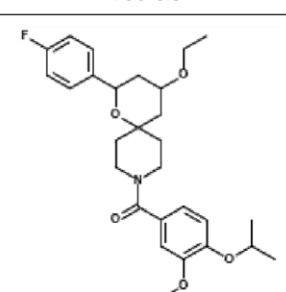
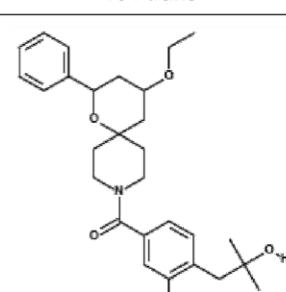
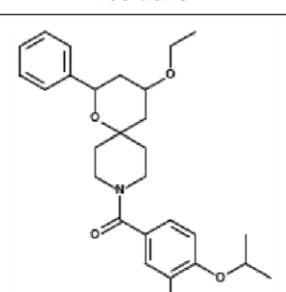


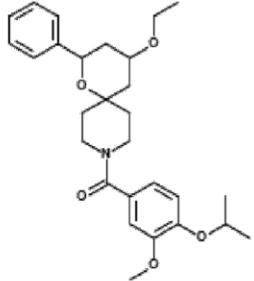
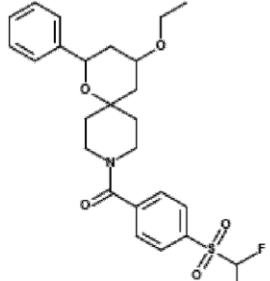
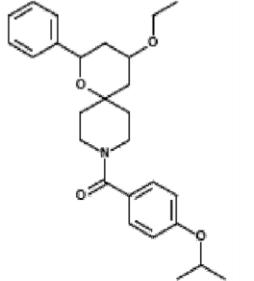
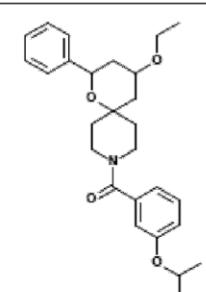
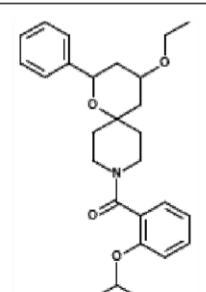
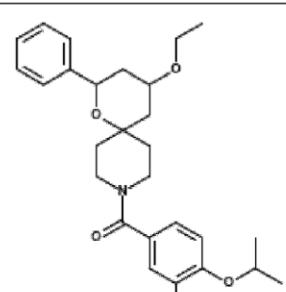
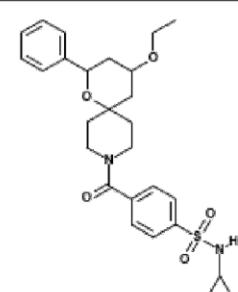
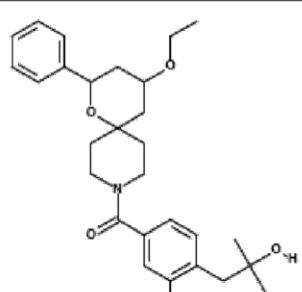
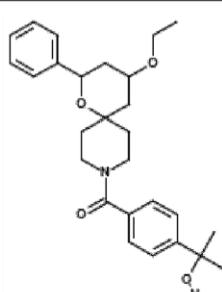
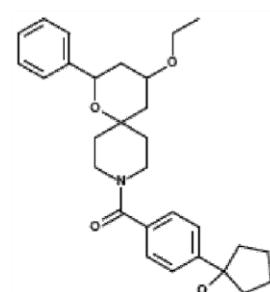
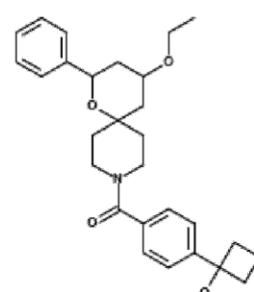
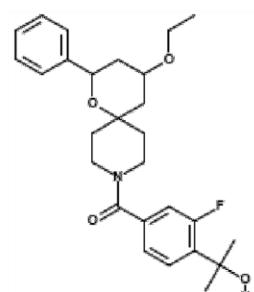


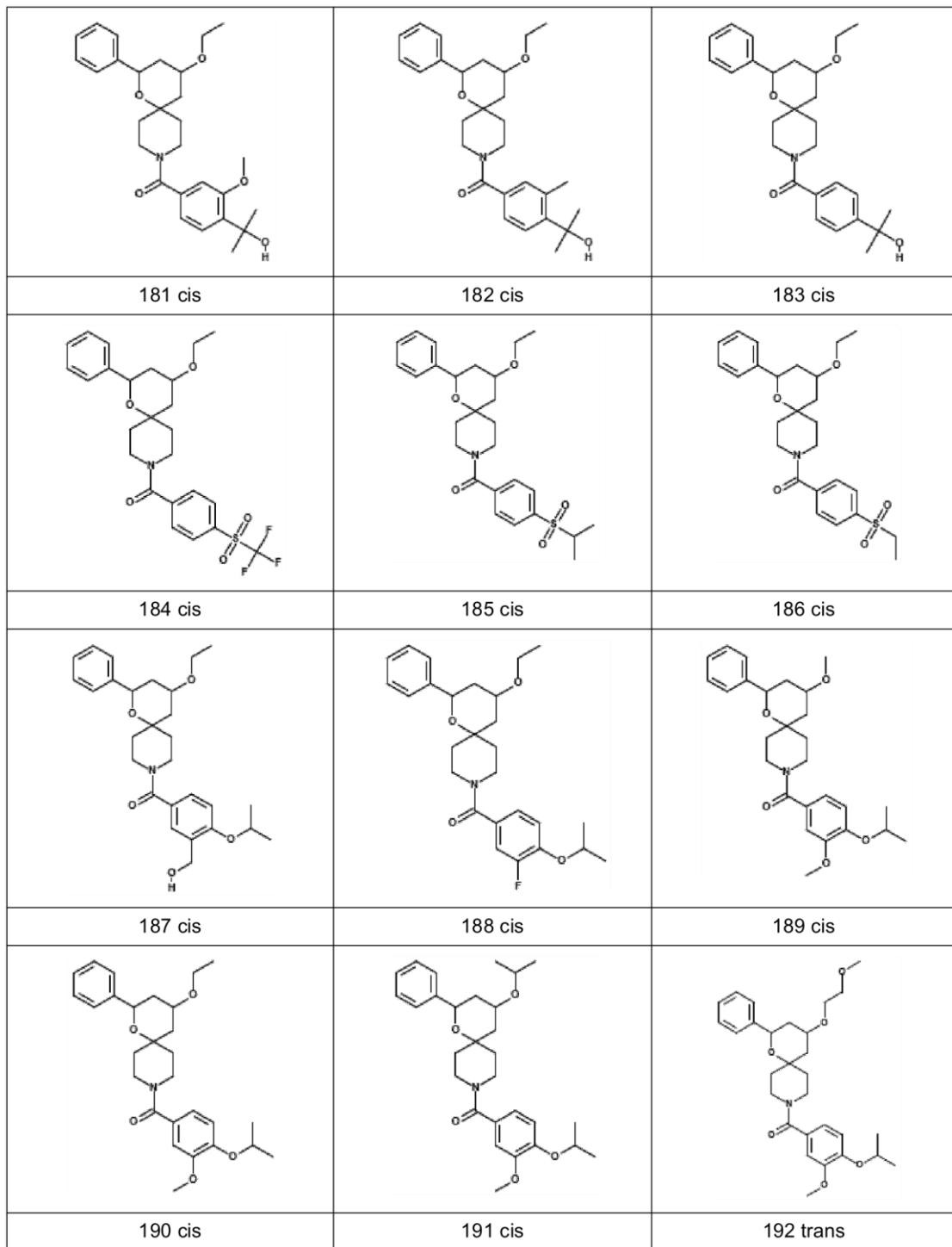


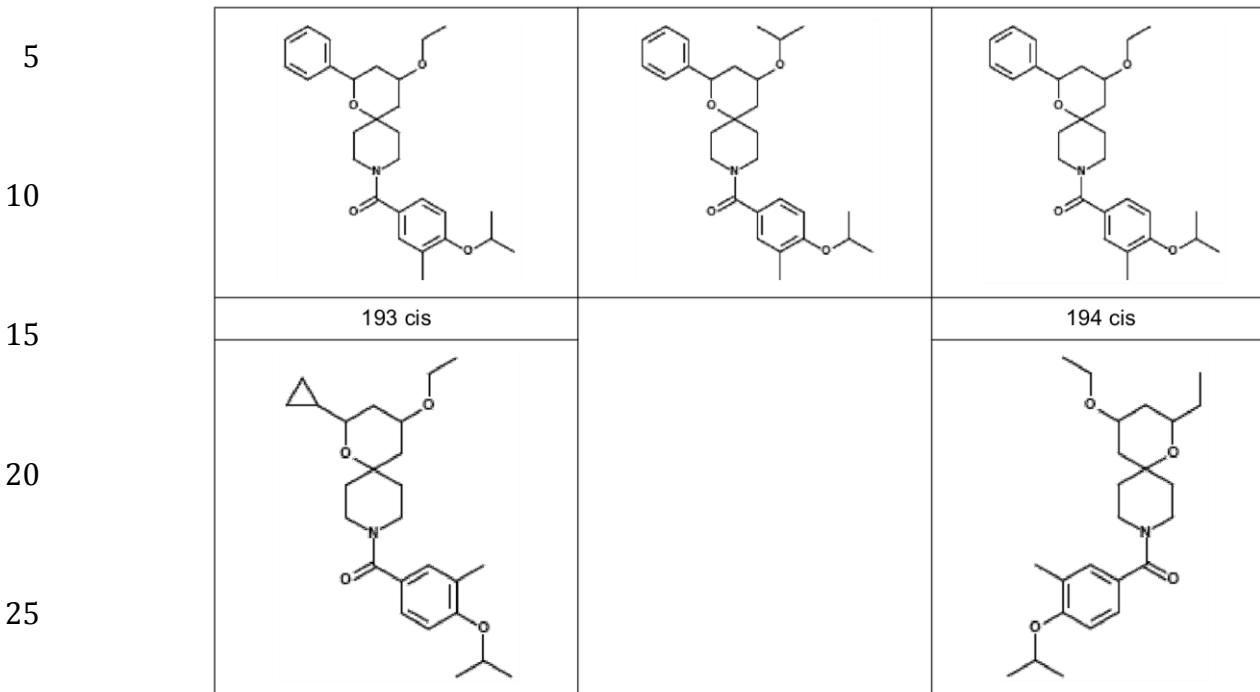
127 cis	128 cis	129 cis
130 cis	131 cis	132 cis
133 cis	134 cis	135 cis
136 cis	137 cis	138 cis
139 cis	140 cis	141 cis



154 cis	155 cis	156 cis
		
157 cis	158 cis	159 cis
		
160 cis	161 cis	162 cis
		
163 cis	164 trans	165 trans
		
166 trans	167 cis	168 cis

		
169 cis	170 cis	171 cis
		
172 cis	173 cis	174 cis
		
175 cis	176 cis	177 cis
		
178 cis	179 cis	180 cis





- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 14. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para inhibir un canal de iones de sodio dependientes de voltaje en:
 un paciente;
 una muestra biológica;
- 40 que comprende la administración al paciente, o puesta en contacto de la muestra biológica, con el compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente, en el que el canal de iones de sodio dependientes de voltaje es NaV 1,7.
- 45 15. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, la epilepsia o las condiciones de la epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, la ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, la cabeza o el dolor de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor de cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastro-intestinal abnormal, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

55

60