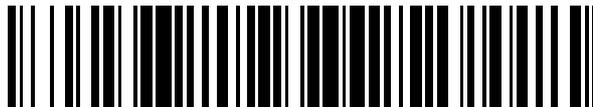


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 994**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 491/12 (2006.01)

C07D 498/10 (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: **16.12.2014 PCT/EP2014/077858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014 E 14815318 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 3083633**

54 Título: **Espiro-oxazolonas**

30 Prioridad:

19.12.2013 EP 13198604

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

07.03.2018

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**RUNTZ-SCHMITT, VALERIE;
SCHNIDER, PATRICK;
DOLENTE, COSIMO y
FASCHING, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 657 994 T3

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

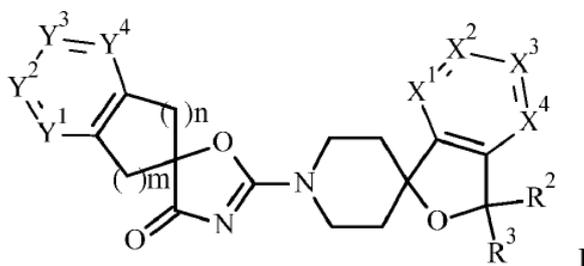
DESCRIPCIÓN

Espiro-oxazolonas

5 La presente invención proporciona espiro-oxazolonas que actúan como moduladores del receptor V1a y, en particular, como antagonistas del receptor V1a, su elaboración, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como medicamentos. Los presentes compuestos son útiles como productos terapéuticos que actúan de forma periférica y central en las condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en particular, el *jet-lag* (desfase horario).

Campo técnico

15 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



en el que los sustituyentes y las variables son como se describen a continuación y en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los presentes compuestos son antagonistas del receptor V1a, útiles para el tratamiento de trastornos del espectro autista.

Técnica anterior

25 Se conocen tres receptores de vasopresina, todos ellos pertenecientes a los receptores asociados a proteínas G de clase I. El receptor V1a se expresa en el cerebro, hígado, músculo liso vascular, pulmón, útero y testículos, el receptor V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la hipófisis, el receptor V2 se expresa en el riñón donde regula la reabsorción de agua y media en los efectos antidiuréticos de la vasopresina (Robben, *et al.*)¹. Los compuestos con actividad en el receptor V2 pueden, por lo tanto, causar efectos secundarios en la homeostasis de la sangre.

30 El receptor de oxitocina está relacionado con la familia de los receptores de vasopresina y media en los efectos de la neurohormona oxitocina en el cerebro y en la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann)², El antagonismo central del receptor de oxitocina podría, por lo tanto, producir efectos ansiógenos, que se consideran efectos secundarios no deseados.

35 En el cerebro, la vasopresina actúa como un neuromodulador y sus niveles aumentan en la amígdala con el estrés (Ebner, *et al.*)³. Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden desencadenar depresión mayor y ansiedad (Kendler, *et al.*)⁴ y que ambos tienen una comorbilidad muy alta, con la ansiedad a menudo precediendo a la depresión mayor (Regier, *et al.*)⁵. El receptor V1a se expresa extensamente en el cerebro y, particularmente, en áreas límbicas como la amígdala, el tabique lateral y el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. De hecho, los ratones con genes inactivados para V1a muestran una reducción del comportamiento ansioso en el laberinto elevado en cruz, en campo abierto y en la caja de luz-oscuridad (Bielsky, *et al.*)⁶. La regulación negativa del receptor V1a usando la inyección de oligonucleótidos no codificantes en el tabique también causa una reducción del comportamiento ansioso (Landgraf, *et al.*)⁷. La vasopresina o el receptor V1a también están implicados en otros trastornos neuropsicológicos: ciertos estudios genéticos han vinculado el polimorfismo de secuencia en el promotor del receptor V1a humano con trastornos del espectro autista (Yirmiya, *et al.*)⁸, se demostró que la administración intranasal de vasopresina influye en la agresión en varones humanos (Thompson, *et al.*)⁹ y se observó que los niveles de vasopresina eran elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind, *et al.*)¹⁰ y pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus, *et al.*)¹¹.

40 Los trastornos del espectro autista (TEA) son una afección clínicamente heterogénea que se caracteriza por defectos en la socialización y el lenguaje. Los TEA incluyen una amplia gama de anomalías que incluyen una incapacidad genuina para organizar relaciones afectivas, anomalías conductuales en interacciones sociales recíprocas, comunicación verbal y no verbal, interés limitado por el entorno circundante asociado con movimientos estereotipados y juegos repetitivos (Bourreau *et al.*, 2009)¹². La investigación realizada hasta la fecha indica que

puede estar implicada una predisposición genética, pero también se deben tener en cuenta factores ambientales (Bourgeron, 2009)¹³. Actualmente no existe un tratamiento biológico/farmacéutico eficiente para los TEA.

El núcleo supraquiasmático (NSQ) es el reloj endógeno del organismo que regula la ritmicidad circadiana y se sabe que es rico en neuronas vasopresínicas (Kalsbeek *et al.* 2010)¹⁴, produciendo y liberando vasopresina con un ritmo circadiano de 24 h (Schwartz *et al.* 1983)¹⁵. No se pudo demostrar un efecto regulador importante de la vasopresina sobre el ritmo circadiano mediante la técnica anterior. La rata Brattleboro, una raza de rata que carece naturalmente de vasopresina debido a una mutación puntual, no presenta un defecto obvio en su ritmo circadiano (Groblewski *et al.* 1981)¹⁶. La inyección de vasopresina directamente en el NSQ del hámster no tuvo ningún efecto sobre el desplazamiento de fase circadiano (Albers *et al.* 1984)¹⁷. Por el contrario, se demostró que los receptores de vasopresina modulan el reloj circadiano de una manera más sutil. Yamaguchi *et al.* (2013)¹⁸ demostraron que los ratones con genes inactivados para V1a y V1a/V1b muestran un reentrenamiento más rápido al nuevo ciclo de luz/oscuridad después de un avance de fase circadiano o un retraso de fase circadiano, un experimento que imita el *jet-lag* en seres humanos. Se obtuvo el mismo resultado después de la administración crónica de una mezcla de antagonistas de molécula pequeña de V1a y V1b a través de una minibomba directamente en el NSQ.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención es un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, los medicamentos que los contienen y su elaboración, así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades y trastornos asociados con la modulación del receptor V1a y, en particular, con el antagonismo del receptor V1a. Un objetivo adicional de la invención es proporcionar inhibidores selectivos del receptor V1a, ya que se espera que la selectividad para el receptor V1a ofrezca un bajo potencial para causar efectos secundarios inespecíficos no deseados tales como se mencionó anteriormente.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarbonado que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo comprende en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. Ciertos grupos "alquilo C₁₋₆" especiales tienen de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). Un grupo concreto es el metilo.

El término "halógeno-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o múltiples halógenos, en particular 1-5 halógenos, más en particular 1-3 halógenos ("halógeno-alquilo C₁₋₃"), y específicamente 1 halógeno o 3 halógenos. Un halógeno especial es el flúor. Un "halógeno-alquilo C₁₋₆" especial es "fluoro-alquilo C₁₋₆". Ejemplos de esto son CH₂F, CHF₂ y CF₃.

El término "hidroxi", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a -OH.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, denota cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br).

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical -O-alquilo C₁₋₆ que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo generalmente comprende de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Ciertos grupos "alcoxi C₁₋₆" especiales tienen de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₄"). Un grupo concreto es OMe.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, entre otros, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Ciertos ácidos especiales son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. Son especiales el ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido fumárico.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a vehículos y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto resultante, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas. En particular, abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto

resultante, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

5 El término "concentración inhibidora mediana" (CI_{50}) indica la concentración necesaria de un compuesto determinado para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI_{50} se pueden convertir logarítmicamente en de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas. El valor de CI_{50} se puede convertir en una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). El término "constante de inhibición" (Ki) denota la afinidad absoluta de fijación de un inhibidor concreto a un receptor. Se determina usando ensayos de fijación competitiva y es igual a la concentración a la que el inhibidor concreto ocuparía el 50 % de los receptores si no estuviera presente un ligando competidor (por ejemplo, un radioligando). Los valores de K_i se pueden convertir logarítmicamente en valores de PK_i ($-\log K_i$), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "antagonista" denota un compuesto que reduce o previene la acción de otro compuesto como se define, por ejemplo, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Ed." de Goodman y Gilman en la página 35, Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. En particular, antagonista se refieren a un compuesto que atenúa el efecto de un agonista. Un "antagonista competitivo" se fija al mismo sitio de un receptor que el agonista pero no activa el receptor, lo que bloquea la acción del agonista. Un "antagonista no competitivo" se fija a un sitio alostérico (no agonista) del receptor para impedir la activación del receptor. Un "antagonista reversible" se fija de manera no covalente al receptor, por lo que se puede "lavar". Un "antagonista irreversible" se fija de manera covalente al receptor y no lo pueden desplazar otros ligandos competidores o ni el lavado.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado patológico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, el estado patológico tratado, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico o veterinario responsable y otros factores.

El término "como se define en el presente documento" y "como se describe en el presente documento" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferentes, más preferentes y las más preferentes, si las hay.

Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan agregar o mezclar dos o más reactivos en condiciones adecuadas para producir el producto indicado o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado o deseado puede no ser necesariamente el resultado directo de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conducen a la formación del producto indicado o deseado.

El término "aromático" denota la idea convencional de aromaticidad como se define en la bibliografía, en particular, en la IUPAC¹⁹.

45 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" indica cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico, tales como disgregantes, aglutinantes, materiales de relleno, disolventes, amortiguadores, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensoactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

50 Los términos "Espectro Autista" y "Trastornos del Espectro Autista" resumen las enfermedades clasificadas como trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen entre otras el autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGE-ME), trastorno desintegrativo de la infancia, síndrome de Rett y X frágil, en particular, el autismo. Estos trastornos se suelen caracterizar por déficits sociales, dificultades en la comunicación, comportamientos e intereses estereotipados o repetitivos y retrasos cognitivos.

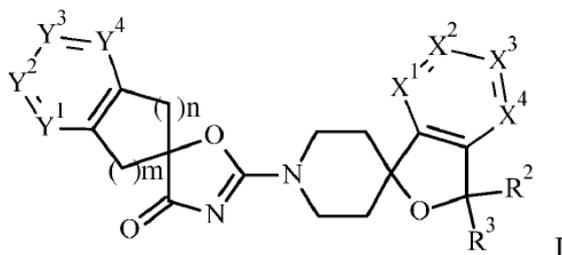
55 El término "trastornos del sueño por desplazamiento de fase" resume las afecciones clasificadas como perturbaciones del ritmo circadiano, es decir, los ciclos de aproximadamente 24 horas que genera un organismo, por ejemplo, un ser humano. Los trastornos del sueño por desplazamiento de fase incluyen, entre otros, trastornos transitorios como *jet-lag* (desfase horario) o un horario de sueño diferente debido al trabajo, responsabilidades sociales o enfermedad, así como trastornos crónicos como síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR), tipo de fase del sueño retrasada (TFSR), síndrome de la fase del sueño avanzada (SFSA) y ciclo de sueño-vigilia irregular.

60 La frase "en el que solamente uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N" significa que, como máximo, uno de X^{1-4} es N y los residuos restantes son cada uno individualmente C-R¹, o que todos los X^{1-4} son cada uno individualmente C-R¹.

65 La frase "en el que solamente uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es N" significa que, como máximo, uno de Y^{1-4} es N y los

residuos restantes son cada uno individualmente C-R⁴, o que todos los Y¹⁻⁴ son cada uno individualmente C-R⁴.

En detalle, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general I



5

en la que

X¹ es C-R¹ o N;

10

X² es C-R¹ o N;

X³ es C-R¹ o N;

15

X⁴ es C-R¹ o N;

en el que solamente uno de X¹, X², X³ y X⁴ es N;

R¹ cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

20

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

25

o R² y R³ juntos son =O;

Y¹ es C-R⁴ o N;

30

Y² es C-R⁴ o N;

Y³ es C-R⁴ o N;

Y⁴ es C-R⁴ o N;

35

en el que solamente uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N;

R⁴ cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y Si(alquilo C₁₋₆)₃;

40

m es 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1;

45

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

50

X¹ es C-H o N;

X² es C-R¹ o N;

X³ es C-R¹;

55

X⁴ es C-H o N;

en el que solamente uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;

R^1 cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

o R^2 y R^3 juntos son =O;

Y^1 es C-H o N;

Y^2 es C- R^4 o N;

Y^3 es C- R^4 o N;

Y^4 es C-H o N;

en el que solamente uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es N;

R^4 cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

m es 1; y

n es 1.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno CH;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

o R^2 y R^3 juntos son =O;

m y n son cada uno 1;

Y^1 e Y^4 son cada uno CH; e

Y^2 e Y^3 son cada uno CF.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno CH;

R^2 y R^3 son cada uno H;

m y n son cada uno 1;

Y^1 e Y^4 son cada uno CH; e

Y^2 e Y^3 son cada uno CF.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un intermediario de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

X^1 es C- R^1 ;

X^2 es C- R^1 ;

X^3 es C- R^1 ;

X^4 es C-R¹ o NO;

R¹ cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

10 o R² y R³ juntos son =O;

Y¹ es C-R⁴ o N;

Y² es C-R⁴ o N;

15 Y³ es C-R⁴ o N;

Y⁴ es C-R⁴ o N;

20 en el que solamente uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N;

R⁴ cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y Si(alquilo C₁₋₆)₃;

25 m es 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un intermediario de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

X¹, X² y X³ son cada uno CH y X⁴ es NO;

35 R² y R³ son cada uno alquilo C₁₋₆;

m y n son cada uno 1; e

40 Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son cada uno CH.

Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un intermediario de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que

45 X¹, X² y X³ son cada uno CH y X⁴ es NO;

R² y R³ son cada uno H;

m y n son cada uno 1; e

50 Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son cada uno CH.

Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X¹ es CH o C-halógeno.

55 Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X¹ es CH, C-Cl o C-F.

60 Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X¹ es CH.

Cierta forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X² es CH, C-halógeno, C-alquilo C₁₋₆, C-alcoxi C₁₋₆ o C-OH.

- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^2 es CH, C-Cl, C-CH₃, C-OCH₃ o C-OH.
- 5 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^2 es CH.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^3 es CH, C-halógeno, C-alquilo C₁₋₆, C-alcoxi C₁₋₆ o C-OH.
- 10 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^3 es CH, C-Br, C-Cl, C-F, C-CH₃, C-OCH₃ o C-OH.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^3 es CH.
- 15 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^4 es CH, C-halógeno o C-alquilo C₁₋₆.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^4 es CH, C-Me o C-F.
- 20 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^4 es CH.
- 25 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno CH.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^2 , X^3 y X^4 son cada uno CH y X^1 es N.
- 30 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^1 , X^3 y X^4 son cada uno CH y X^2 es N.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^1 , X^2 y X^4 son cada uno CH y X^3 es N.
- 35 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno CH y X^4 es N.
- 40 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^2 es H o alquilo C₁₋₆.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^2 es H o Me.
- 45 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^2 es H.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^3 es H o alquilo C₁₋₆.
- 50 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^3 es H o Me.
- 55 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^3 es H.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^2 y R^3 juntos son =O.
- 60 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el

presente documento, en el que m es 1 y n es 0 o 1.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que m es 1 y n es 1.

5 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que m es 2 y n es 0 o 1.

10 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que m es 3 y n es 0.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^1 es CH.

15 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^2 es CH, C-halógeno, C-alquilo C_{1-6} , C-alcoxi C_{1-6} o C-OH.

20 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^2 es CH, C-F, C- CH_3 , C-O CH_3 o C-OH.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^2 es CH.

25 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^3 es CH, C-halógeno, C-halógeno-alquilo C_{1-6} , C-alquilo C_{1-6} , C-alcoxi C_{1-6} , C-OH o Si(alquilo C_{1-6})₃.

30 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^3 es CH, C- CH_2Cl , C- CH_2F , C- CHF_2 , C-Cl, C-F, C- CH_3 , C-O CH_3 , C-OH o C-Si(CH_3)₃.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^3 es CH.

35 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^4 es CH.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son cada uno CH.

40 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que Y^1 , Y^3 e Y^4 son cada uno CH e Y^2 es N.

45 Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno CH y X^4 es N, R^2 y R^3 son cada uno alquilo C_{1-6} , R^2 y R^3 son cada uno alquilo C_{1-6} , m y n son cada uno 1 e Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son cada uno CH.

Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado del grupo que consiste en:

50 (1R)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

(1S)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

55 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

60 1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

65 1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5 1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 10 1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 15 1'-[(2R)-4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-'[(2R)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 20 1'-[(2S)-4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-'[(2S)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 25 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 40 2'-(2-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 45 2'-(2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 50 2'-(3-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 55 2'-(4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 65 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 15 2'-(7,7-dimetil-1-óxido-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 20 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 2'-espiro[5H-furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-ilespiro[indano-2,5'-oxazol]-4'-ona,
- 2'-espiro[7H-furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-ilespiro[indano-2,5'-oxazol]-4'-ona,
- 25 3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 40 3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 45 4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 50 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 55 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 65 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
5 5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
10 5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-
15 ona,
6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
20 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-
ona,
25 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-
ona, y
7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona.
- 30 Cierta modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en
este documento, seleccionado del grupo que consiste en:
- (+)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
35 (-)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
40 1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-
45 ona,
1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-
ona,
50 1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-
ona,
1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-
ona,
55 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
60 1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona
enantiómero A,
1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona
65 enantiómero B,

- (-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- (+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 15 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 2'-(2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 2'-(4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 40 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 45 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 50 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 2'-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 55 2'-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 65

- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 5 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 15 4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 25 5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 30 5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 40 5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 45 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 50 6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 55 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona, y
- 60 7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona.
- Cierto modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado del grupo que consiste en:
- 65 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5 1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 10 1'-[(2R)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 15 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 35 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 40 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 45 6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- y
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona.
- 50 Cierta modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado del grupo que consiste en:
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 55 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 y
- 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona.
- 65 Cierta modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento que es 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona.

las afecciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en particular, *jet-lag* (desfase horario).

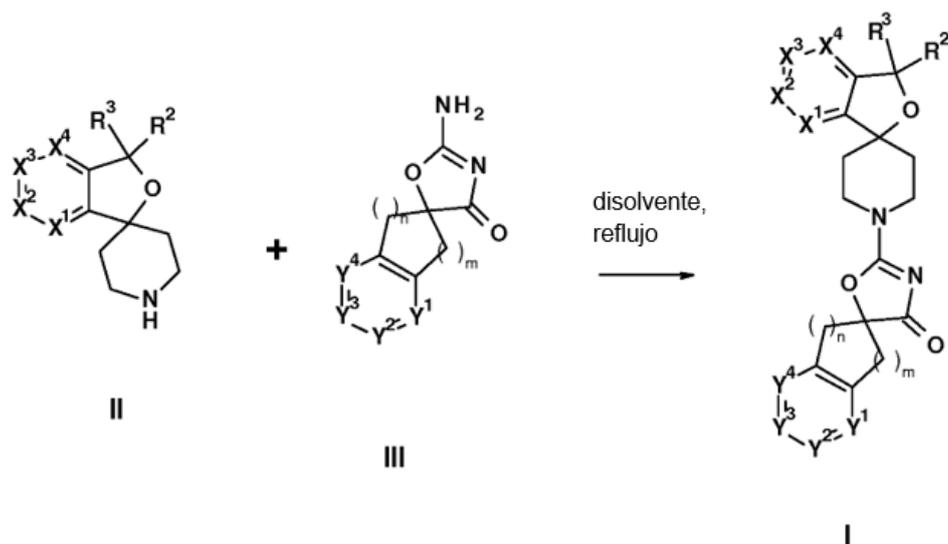
5 Cierta modo de realización de la presente invención se refiere a un método para el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, que actúa periféricamente y centralmente en las afecciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en particular, *jet-lag* (desfase horario), método que comprende administrar dicho compuesto de fórmula I a un ser humano o a un animal.

Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros o tautómeros correspondientes, así como sus solvatos.

15 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales en función de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro de la presente invención. La presente invención pretende abarcar todas las dichas formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar para aislar los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

Se pueden preparar compuestos de fórmula I de acuerdo con los siguientes procedimientos.

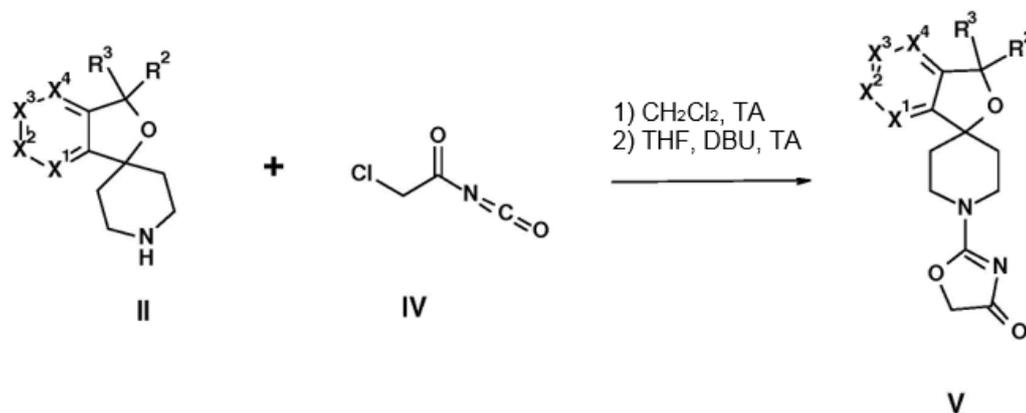
35 Los procedimientos se describen con más detalle con los siguientes esquemas generales A a H y los procedimientos generales I a XXIII.



40 Esquema 1: Esquema general A

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) por condensación térmica de una amina secundaria de fórmula (II) y una 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III). Las aminas secundarias de fórmula (II) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica o descritos más adelante en el presente documento. Se pueden preparar 2-amino-oxazol-4-onas de fórmula (III) por procedimientos conocidos en la técnica

o descritos más adelante en el presente documento. Las síntesis de compuestos de fórmulas (II) y (III) se describen en los esquemas generales D a I más adelante en el presente documento. El esquema general 1 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante el procedimiento general XXI.

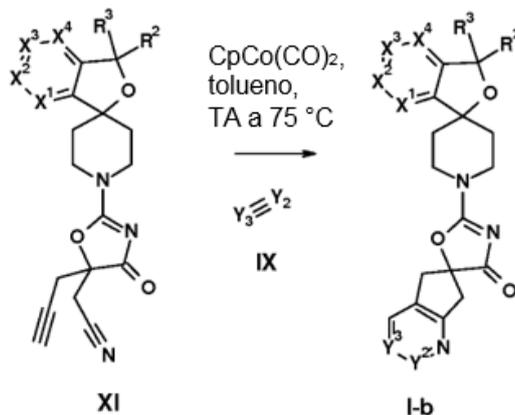
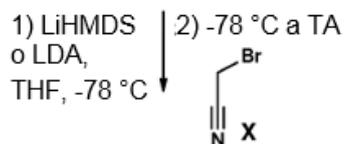
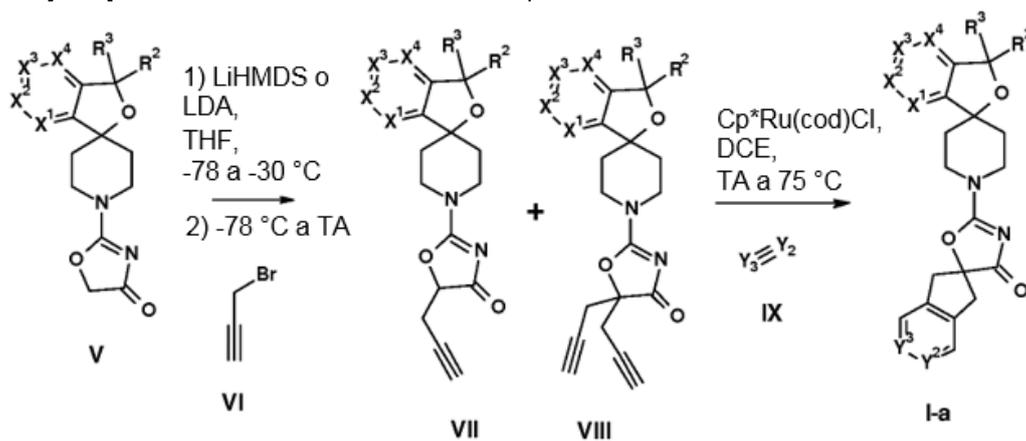


5

Esquema 2: Esquema general B

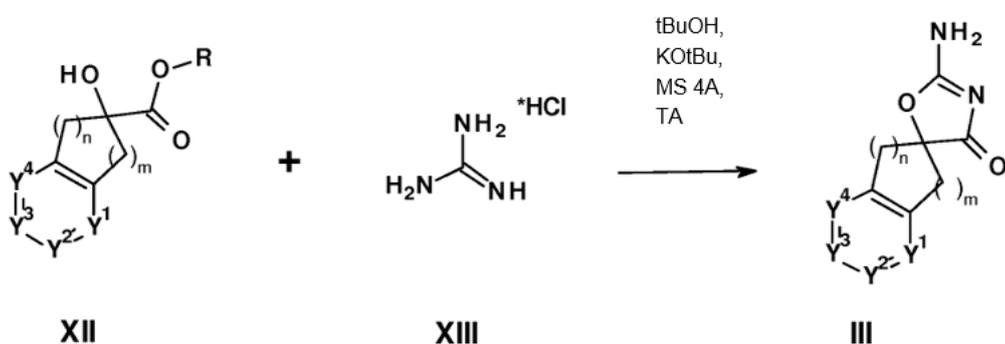
Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) por reacción de una amina secundaria de fórmula (II) e isocianato de cloroacetilo (IV) en diclorometano y posterior tratamiento del intermediario de urea con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

10



Esquema 3: Esquema general C

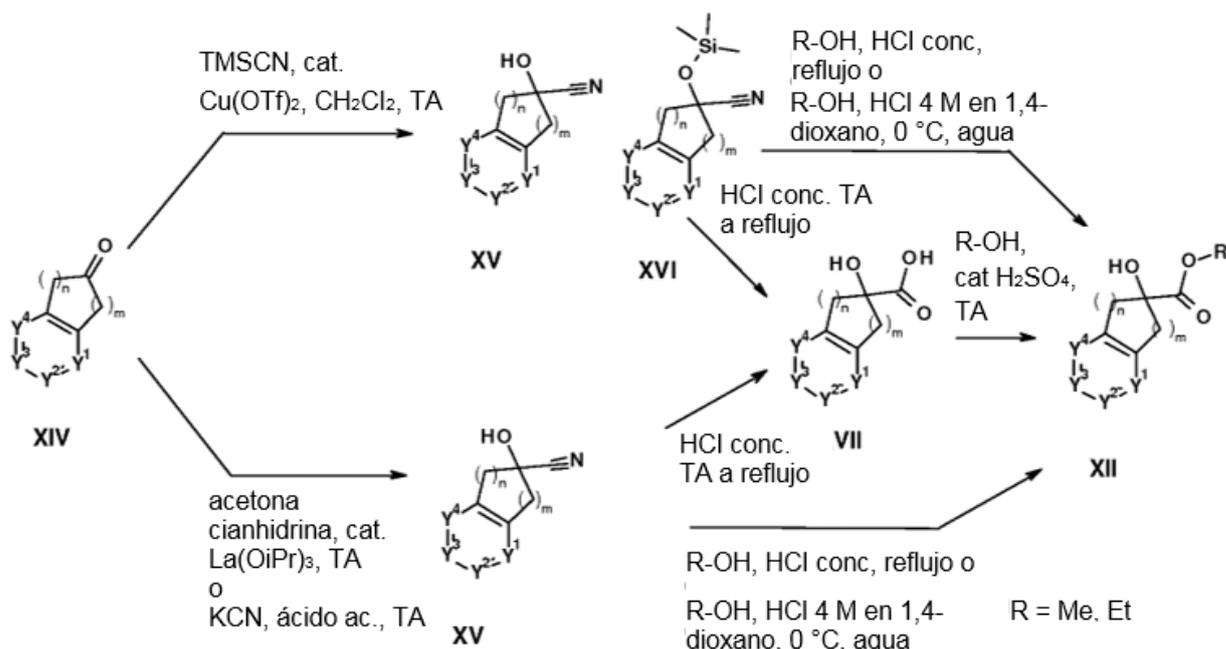
Se pueden preparar compuestos de fórmula (VII) y (VIII) a partir de compuestos de fórmula (V) de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, tratando consecutivamente un compuesto de fórmula (V) con una base orgánica tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio y 3-bromoprop-1-ino (VI). Se pueden preparar compuestos de fórmula (I-a) por ciclación de un compuesto de fórmula (VIII) con alquinos de fórmula (IX) en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano usando un catalizador tal como cloro(pentametilciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II), a temperaturas entre 0 °C y 75 °C. Se pueden preparar compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, tratando consecutivamente un compuesto de fórmula (VII) con una base orgánica tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio y bromoacetnitrilo (X). Se pueden preparar compuestos de fórmula (I-b) por ciclación de un compuesto de fórmula (XI) con alquinos de fórmula (IX) en un disolvente tal como tolueno usando un catalizador tal como dicarbonilo de ciclopentadienilcobalto a temperaturas entre 0 °C y 75 °C. El esquema general 3 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante los procedimientos generales XXII y XXIII.



R = Me, Et

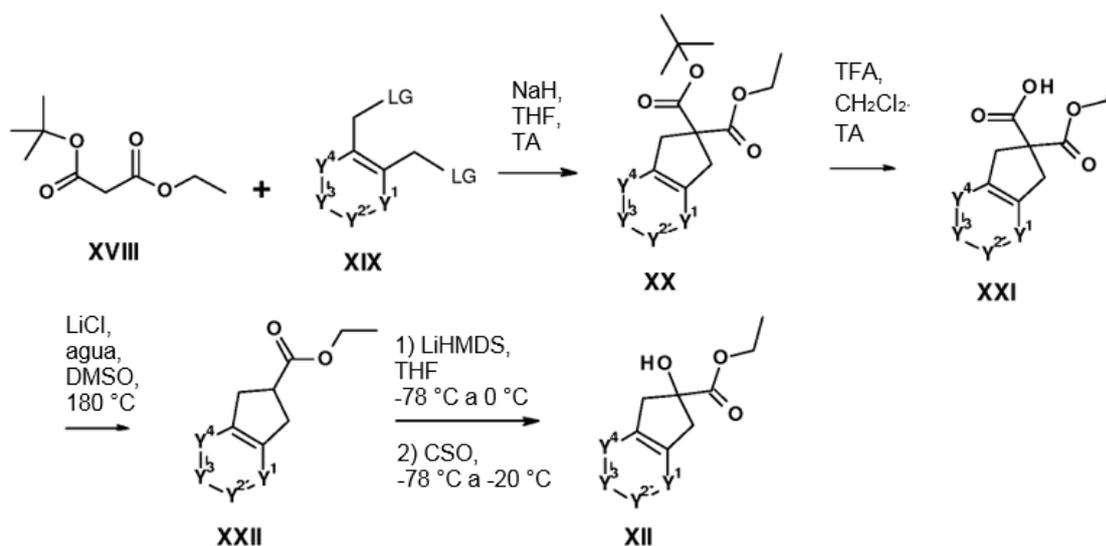
Esquema 4: Esquema general D

Se pueden preparar intermediarios de 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III) por ciclación de un alfa-hidroxiéster de fórmula (XII) con clorhidrato de guanidina (XIII) en un alcohol tal como *tert*-butanol usando una base tal como *tert*-butóxido de potasio y un agente secante tal como tamices moleculares 4A. El esquema general 4 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante el procedimiento general XX.



Esquema 5: Esquema general E

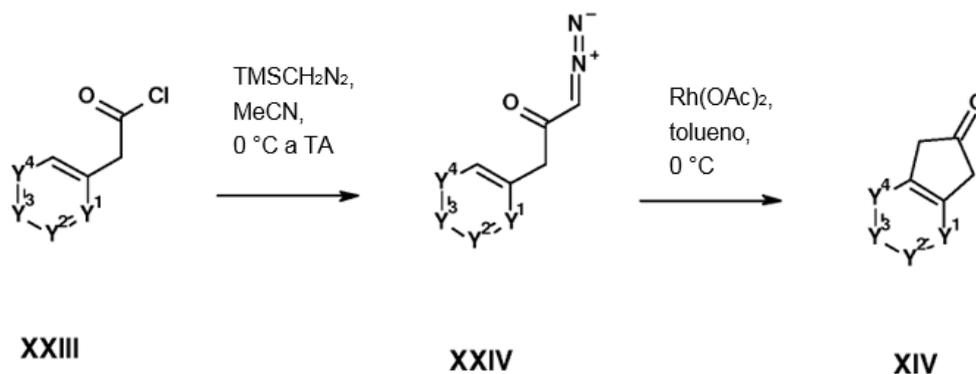
Se pueden preparar intermediarios de alfa-hidroxi-ésteres de fórmula (XII) por tratamiento de intermediarios de cianhidrina de fórmula (XV), (XVI) o una mezcla de ambos, que se preparan de acuerdo con procedimientos y materiales de partida bien conocidos en la técnica, bajo condiciones convencionales tales como agitación en una mezcla de un disolvente como metanol o etanol y ácido clorhídrico concentrado. De forma alternativa, los intermediarios de fórmula (XII) se pueden obtener por tratamiento de un compuesto de fórmula (XV), (XVI) o una mezcla de ambos en condiciones de tipo Pinner seguido de tratamiento del intermediario imidato con agua. Se pueden preparar cianhidrinas de fórmula (XV) o (XVI) mediante procedimientos y materiales de partida bien conocidos en la técnica, por ejemplo, tratando una cetona de fórmula (XIV) con cianuro de trimetilsililo en diclorometano a temperatura ambiente usando un catalizador tal como triflato de cobre. De forma alternativa, se pueden preparar intermediarios de fórmula (XV) por tratamiento de una cetona de fórmula (XIV) con cianhidrina de acetona en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente usando un catalizador tal como triisopropóxido de lantano(III) o con ácido cianhídrico, que se puede preparar *in situ* a partir de una sal de cianuro como cianuro de potasio o de sodio y un ácido como el ácido clorhídrico. Se pueden preparar intermediarios alfa-hidroxiácidos de fórmula (XVII) tratando una cianhidrina de fórmula (XV), (XVI) o una mezcla de ambas en un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado. Se pueden preparar intermediarios de alfa-hidroxiésteres de fórmula (XII) por tratamiento de un intermediario alfa-hidroxiácido de fórmula (XVII) por esterificación con un alcohol tal como metanol o etanol y una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado. El esquema general 5 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante los procedimientos generales XV a XVIII.



LG = Br, Cl, Ms, Ts

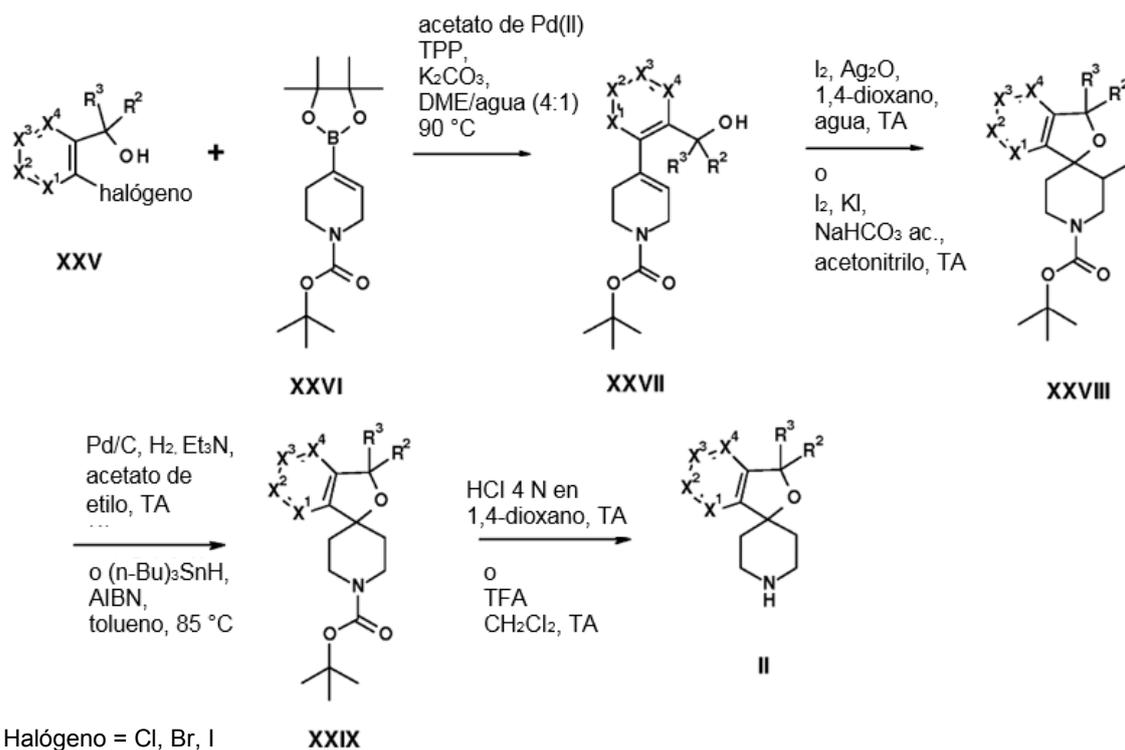
Esquema 6: Esquema general F

Se pueden preparar intermediarios de diéster del ácido malónico de fórmula (XX) por alquilación de un éster malónico disponible comercialmente con un intermediario de fórmula (XIX, en el que LG es un grupo saliente como halógeno o sulfonilo), que está disponible comercialmente o se prepara por procedimientos conocidos en la técnica. Se puede preparar un intermediario de monoéster del ácido malónico de fórmula (XXI) por desprotección de un intermediario de fórmula (XX) mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente. Se preparan intermediarios del ácido indano-2-carboxílico de fórmula (XXII) por descarboxilación de intermediarios de fórmula (XXI) en un disolvente como dimetilsulfóxido en presencia de agua y cloruro de litio a 180 °C. Se pueden obtener intermediarios de alfa-hidroxiésteres de fórmula (XII) por tratamiento de un intermediario de fórmula (XXII) con una base como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano seguido de alfa-hidroxilación con canforsulfonil-oxaziridina. El esquema general 6 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento en los procedimientos generales XIII, XIV y XIX.



Esquema 7: Esquema general G

- 5 Se pueden preparar intermediarios de indan-2-ona de fórmula (XIV) mediante ciclación intramolecular catalizada por rodio de un intermediario de diazoacetona de fórmula (XXIV), que se puede preparar mediante tratamiento de un cloruro ácido de fórmula (XXIII) con trimetilsilil diazometano en acetonitrilo a 0 °C. El esquema general 7 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante el procedimiento general X.

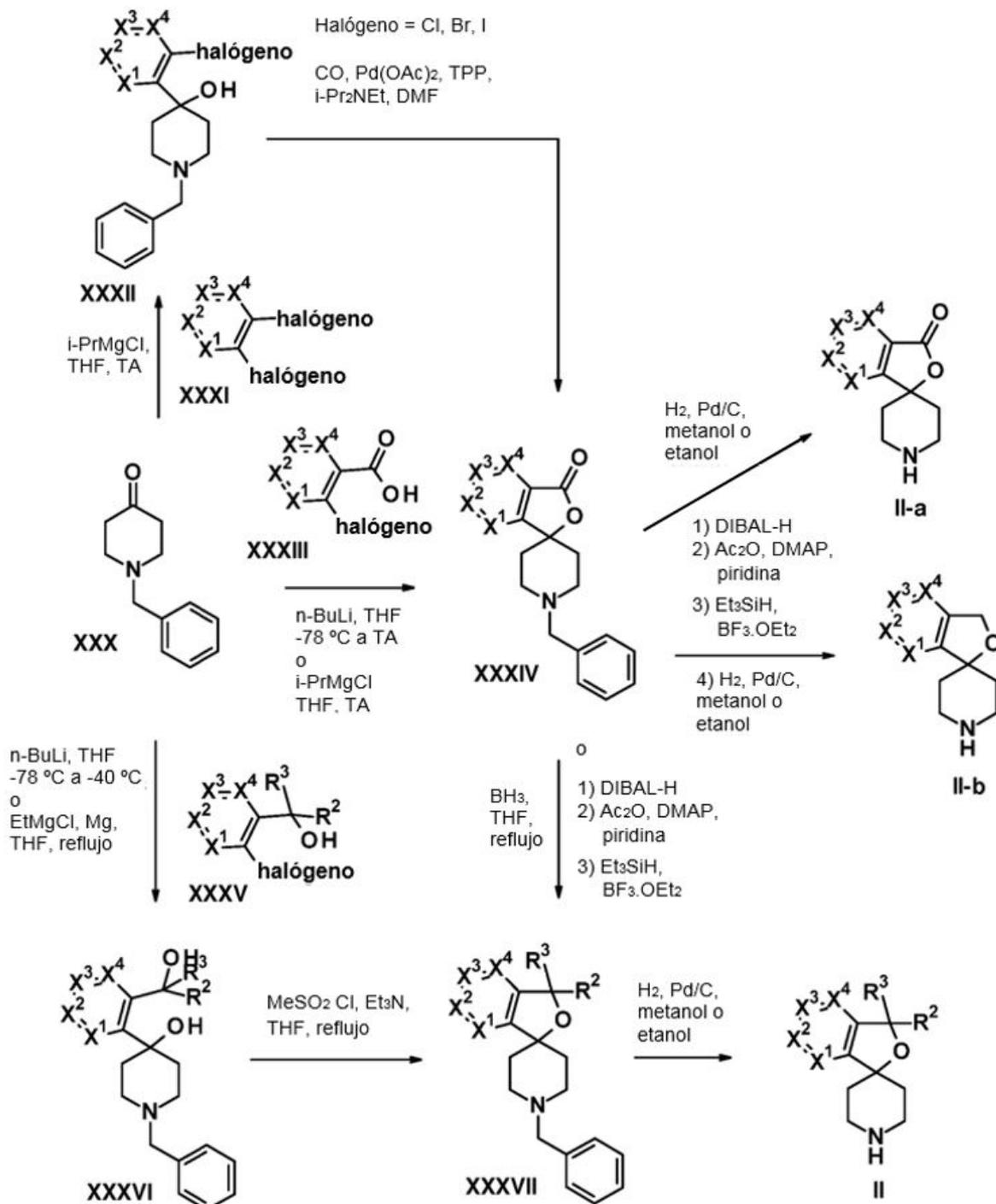


10 Esquema 8: Esquema general H

- 15 Se pueden preparar intermediarios de aminas de fórmula (II) como se describe más adelante en el presente documento: la reacción de acoplamiento cruzado de un haluro aromático de fórmula (XXV), que está disponible comercialmente o se prepara por procedimientos conocidos en la técnica, con un éster del ácido borónico de fórmula (XXVI) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, formado *in situ* a partir de acetato de paladio y trifetilfosfina, y una base inorgánica tal como carbonato de potasio da un derivado tetrahidropiridínico de fórmula (XXVII). Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden ciclar con yodo y óxido de plata(I) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua o con yodo y yoduro de potasio en una mezcla agua/acetonitrilo para dar espiro-yodo-piperidinas de fórmula (XXVIII). Se pueden obtener compuestos de fórmula (XXIX) en condiciones hidrogenolíticas, por ejemplo, usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón vegetal y una base orgánica tal como trietilamina, o usando hidruro de tri-*n*-butilestaño y un iniciador de radicales tal como azobisisobutironitrilo. La desprotección de N-BOC de los compuestos de fórmula (XXIX) en condiciones ácidas, por ejemplo, cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o ácido

trifluoroacético en diclorometano, proporciona intermediarios de aminas de fórmula (II). El esquema general 8 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante los procedimientos generales I a IV y VIII a IX.

5



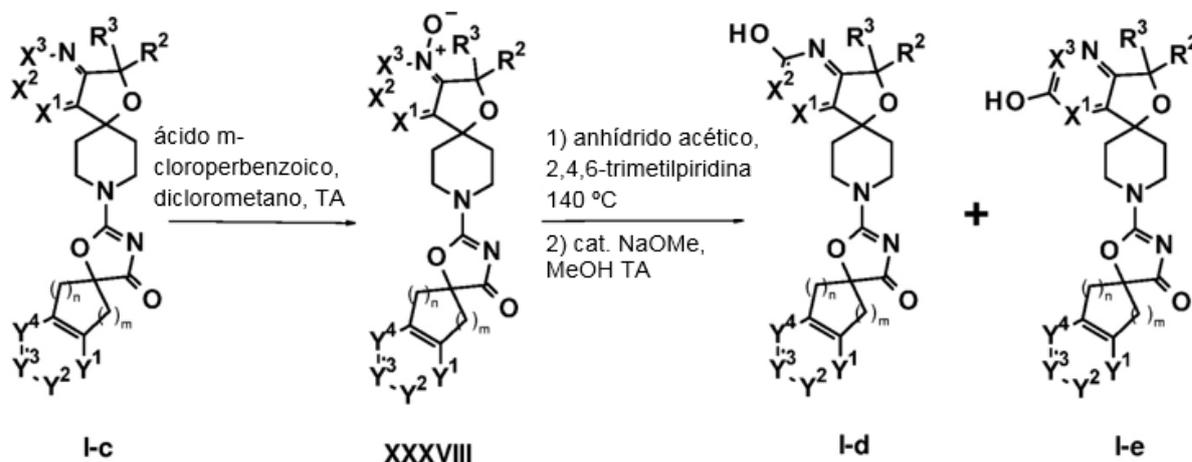
Esquema 9: Esquema general I

Se pueden preparar intermediarios de aminas de fórmulas (II), (II-a) y (II-b) como se describe más adelante en el presente documento: la doble litiación de un derivado del ácido 2-bromobenzoico de fórmula (XXXIII) por desprotonación e intercambio de bromo-litio con un reactivo de alquil-litio y posterior adición a 1-bencilpiperidin-4-ona (XXX) conduce a un derivado espirolactónico de fórmula (XXXIV). Los compuestos de fórmula (XXXIV) se pueden reducir directamente con borano o usando un procedimiento por etapas mediante tratamiento consecutivo con hidruro de diisopropilaluminio, anhídrido acético en presencia de piridina y 4-(N,N-dimetilamino)-piridina, y trietilsilano en presencia de trifluoruro de boro para producir compuestos de fórmula (XXXVII). La doble metalación

10

15

de un derivado de alcohol bencílico sustituido con 2-bromoarilo de fórmula (XXXV), que está disponible comercialmente o se prepara por procedimientos conocidos en la técnica, mediante O-desprotonación e intercambio bromo-metal con magnesio, o un reactivo de Grignard o alquil-litio, y la posterior adición a 1-bencilpiperidin-4-ona (XXX) conduce a un derivado diólico de fórmula (XXXVI). La ciclación de los derivados diólicos de fórmula (XXXVI) con cloruro de metanosulfonilo usando una base tal como trietilamina conduce a derivados de espiro de fórmula (XXXVII). El tratamiento de compuestos de fórmula (XXXI), que están disponibles comercialmente o se preparan por procedimientos conocidos en la técnica, con cloruro de isopropil magnesio conduce a la formación de un reactivo de Grignard, que se agrega al grupo carbonilo de la 1-bencilpiperidin-4-ona (XXX) para formar compuestos de fórmula (XXXII). El tratamiento de un compuesto de fórmula (XXXII) con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, formado *in situ* a partir de acetato de paladio y trifenilfosfina, y una base amínica conduce a la formación de compuestos espirolactónicos de fórmula (XXXIV). Los derivados de aminas de fórmulas (II), (II-a) y (II-b) se obtienen por N-desbencilación hidrogenolítica catalizada por paladio de compuestos de fórmulas (XXXIV) y (XXXVII), respectivamente. El esquema general 9 se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento mediante los procedimientos generales VI a VII.



Esquema 10: Esquema general J

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I-d) y (I-e) como se describe más adelante en el presente documento: se puede obtener un intermediario de N-óxido de fórmula (XXXVIII) por tratamiento de un compuesto de fórmula (I-c) con un agente oxidante adecuado tal como ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente. A continuación, un intermediario de N-óxido de fórmula (XXXVIII) se puede calentar en exceso de anhídrido acético en presencia de 2,4,6-trimetilpiridina, seguido de tratamiento con una cantidad catalítica de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente para dar una mezcla de un compuesto de fórmula (I-d) y un compuesto de fórmula (I-e), que se pueden separar mediante un procedimiento adecuado tal como cromatografía o cristalización. De forma alternativa, los precursores O-acetilados de los compuestos de fórmula (I-d) y (I-e) se pueden separar mediante un método adecuado tal como cromatografía o cristalización antes del tratamiento con metóxido de sodio en metanol.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos se pueden obtener por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar normalmente mediante filtración o cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un procedimiento posible para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica tal como, por ejemplo, $M(\text{OH})_n$, en la que M es un catión de amonio o metal y n es el número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla etanol-agua, mezcla tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermedios, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos o de acuerdo con los procedimientos expuestos en el presente documento. Los materiales de partida están comercialmente disponibles, son conocidos en la técnica o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica o análogos a los mismos.

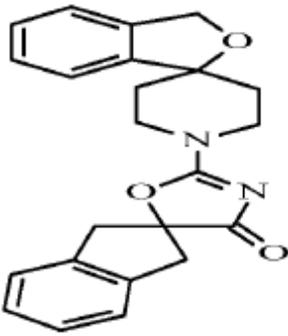
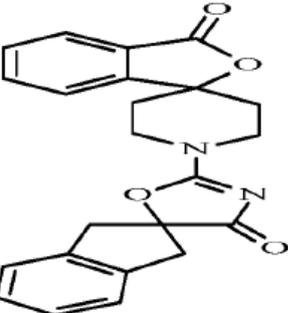
Se apreciará que los compuestos de fórmula general I de la presente invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto original *in vivo*.

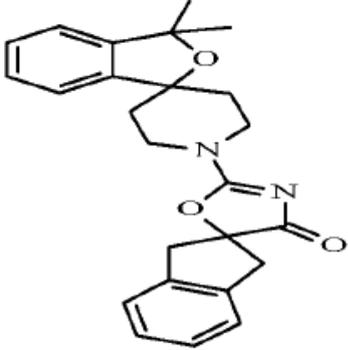
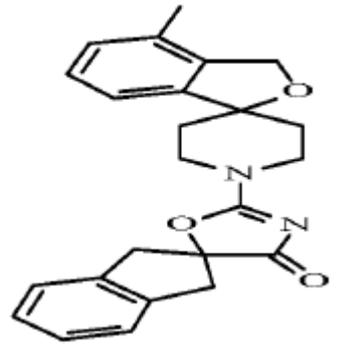
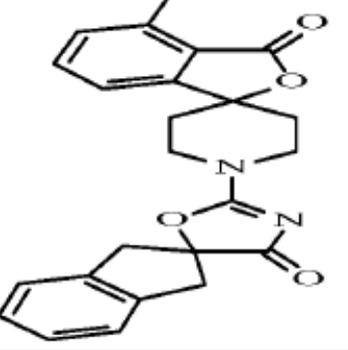
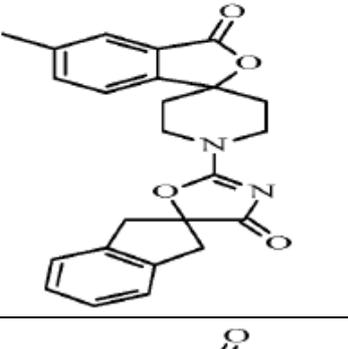
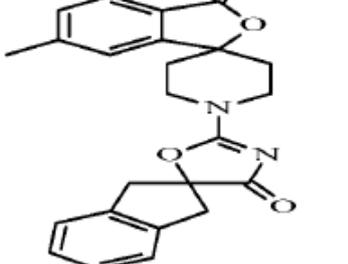
Pruebas farmacológicas

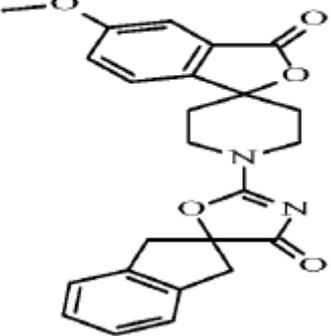
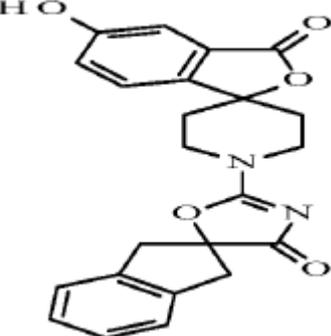
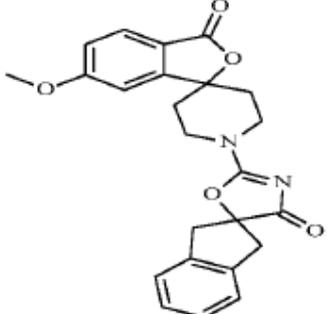
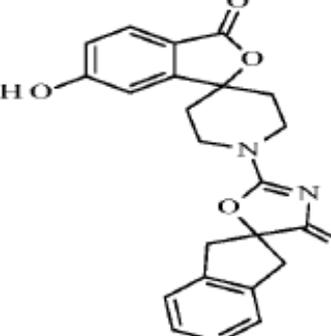
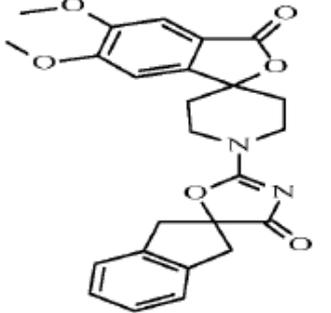
El receptor V1a humano se clonó por RCP-RT a partir de ARN total de hígado humano. La secuencia de codificación se subclonó en un vector de expresión después de la secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención por el receptor V1a humano, se realizaron estudios de fijación. Se prepararon membranas celulares a partir de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y cultivadas en fermentadores de 20 litros con el siguiente protocolo.

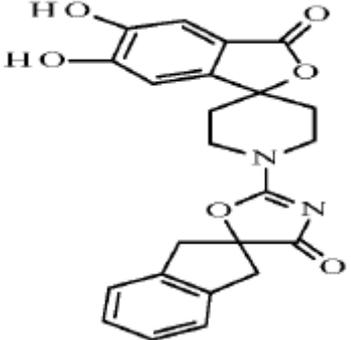
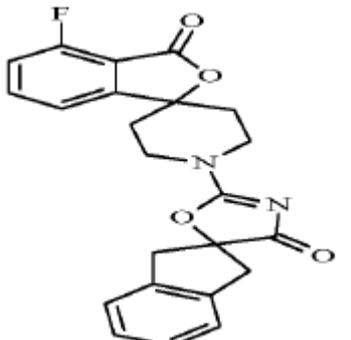
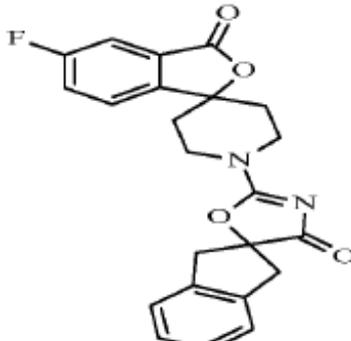
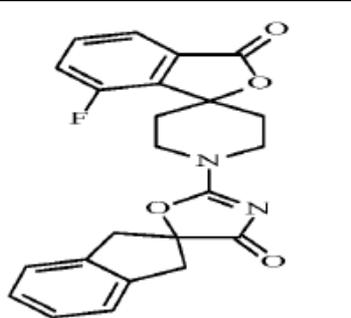
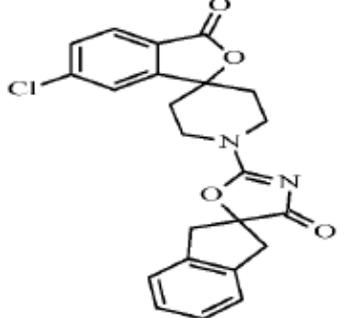
Se vuelven a suspender 50 g de células en 30 ml de amortiguador de lisis helado recién preparado (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasas [Roche Diagnostics]). Se homogeneizan con Polytron durante 1 minuto y se someten a ultrasonidos en hielo durante 2 x 2 minutos a una intensidad del 80 % (homogeneizador ultrasónico Vibracell). La preparación se centrifuga durante 20 min a 500 x g a 4 °C, el sedimento se descarta y el sobrenadante se centrifuga durante 1 hora a 43 000 x g a 4 °C (19 000 rpm). El sedimento se resuspende en 12,5 ml de amortiguador de lisis + 12,5 ml de sacarosa al 20 % y se homogeneiza usando un Polytron durante 1-2 min. La concentración de proteína se determina mediante el método de Bradford y se almacenan alícuotas a -80 °C hasta su uso. Para los estudios de fijación, se mezclan 60 mg de microesferas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en amortiguador de fijación (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 10 mM) durante 15 minutos con agitación. A continuación se añaden 50 µl de la mezcla microesferas/membrana a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguidos de 50 µl de 3H-vasopresina 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para la determinación de la fijación total, se añaden 100 µl de amortiguador de fijación a los pocillos respectivos; para la fijación no específica, 100 µl de vasopresina fría 8,4 mM, y para el ensayo de compuestos, 100 µl de una dilución en serie de cada compuesto en DMSO al 2 %. La placa se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente, se centrifuga durante 1 minuto a 1000 x g y se realiza un recuento en un Packard Top-Count. Se restan de cada pocillo los recuentos de fijación inespecífica y los datos se normalizan al conjunto máximo de fijación específica al 100 %. Para calcular una CI₅₀, se ajusta la curva usando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula la K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

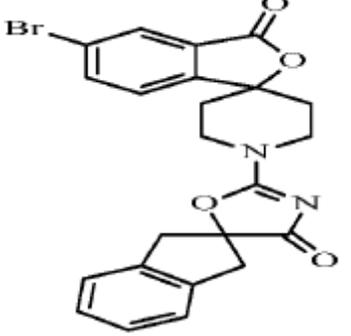
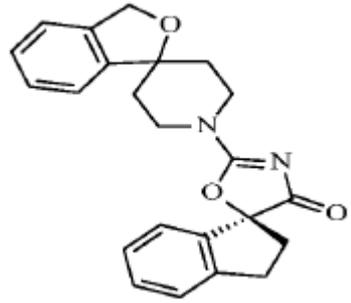
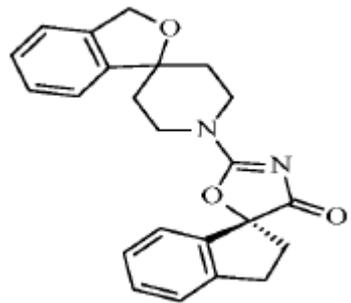
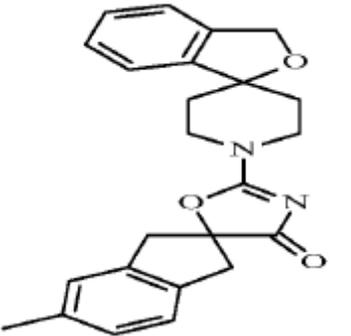
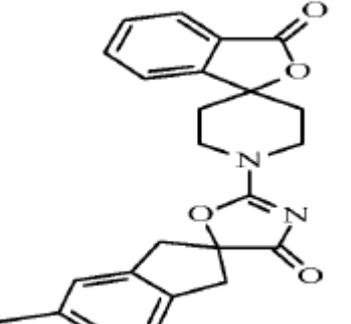
Los siguientes datos representativos muestran la actividad antagonista de los compuestos contra el receptor V1a humano de acuerdo con la presente invención:

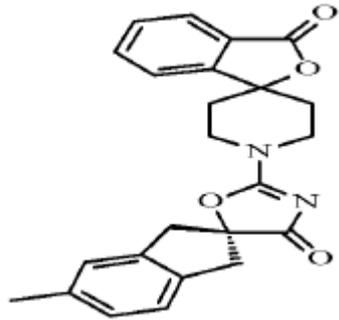
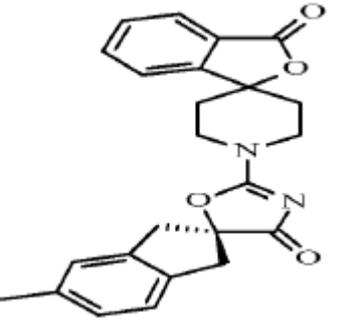
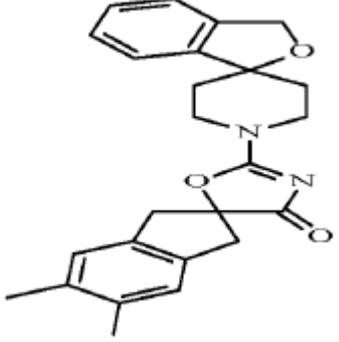
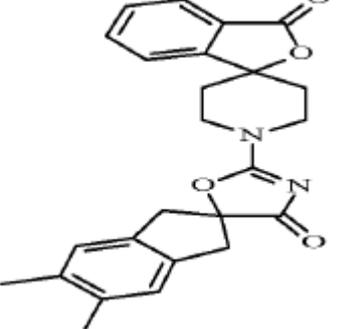
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
1		2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,5
2		1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	9,0

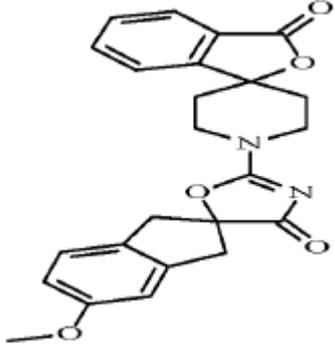
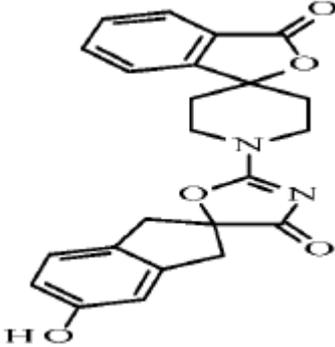
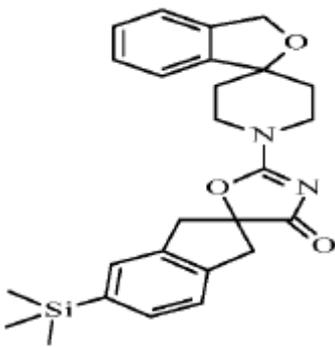
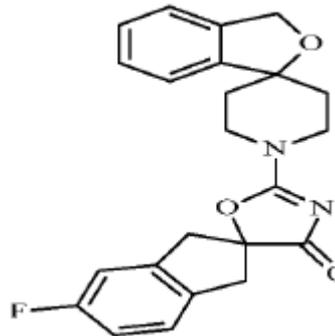
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
3		<p>2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	9,3
4		<p>2'-(4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,2
5		<p>4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	8,0
6		<p>5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	8,8
7		<p>6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	8,8

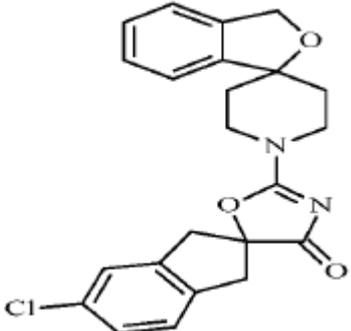
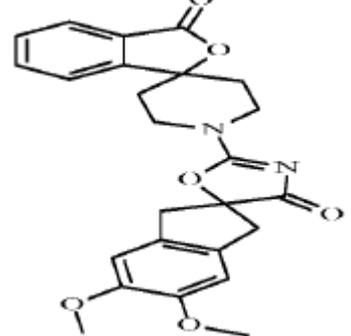
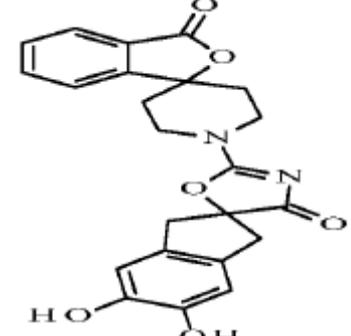
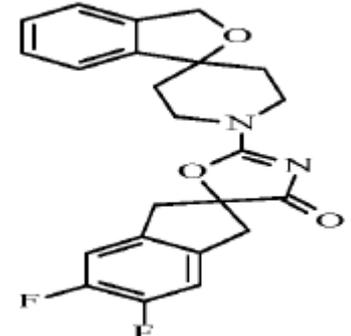
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
8		5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,5
9		5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	9,7
10		6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,6
11		6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	9,1
12		5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	7,5

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
13		5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,2
14		4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,5
15		5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,9
16		7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,7
17		6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,6

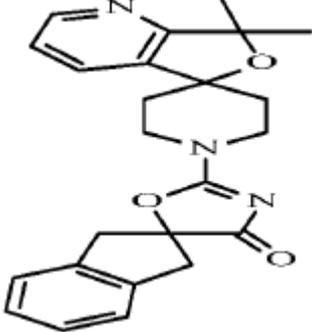
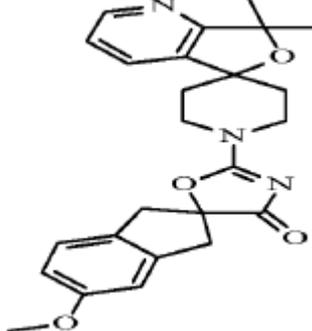
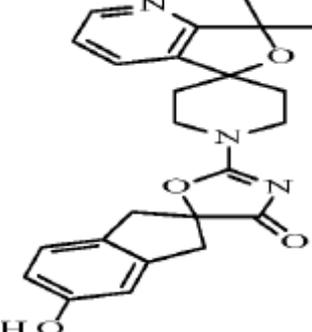
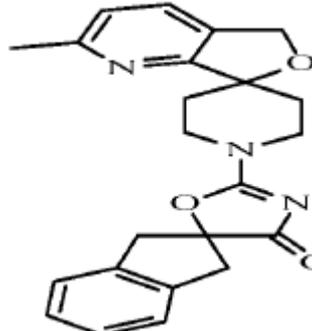
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
18		5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,4
19	<p data-bbox="574 672 646 705">Quiral</p> 	(-)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	7,6
20	<p data-bbox="574 1019 646 1052">Quiral</p> 	(+)2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	6,6
21		5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,1
22		1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,9

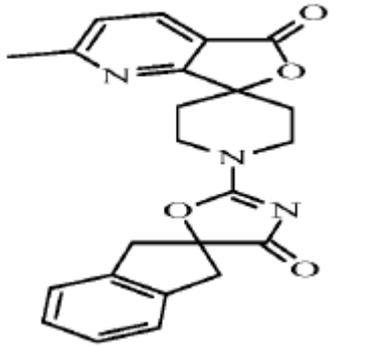
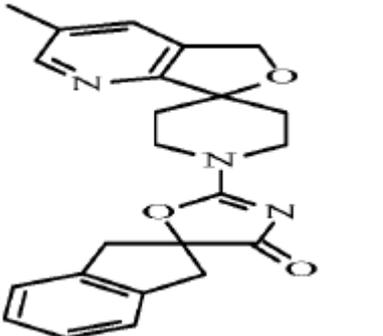
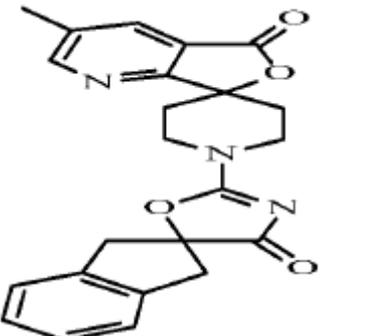
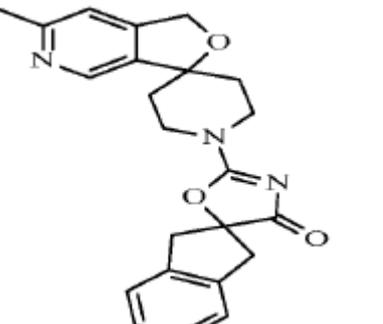
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
23	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>(+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	7,3
24	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>(-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	8,6
25		<p>5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	7,1
26		<p>1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	6,4

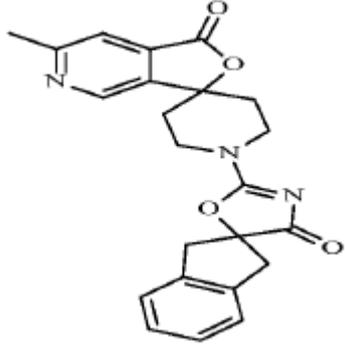
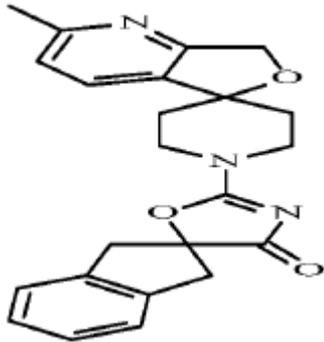
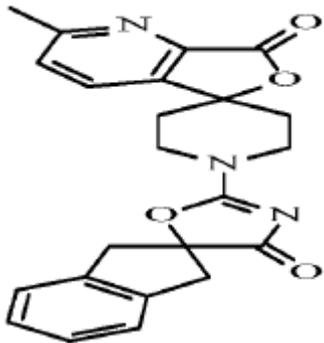
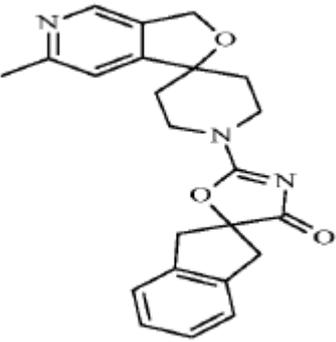
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
27		1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	7,7
28		1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,4
29		2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	6,2
30		5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,0

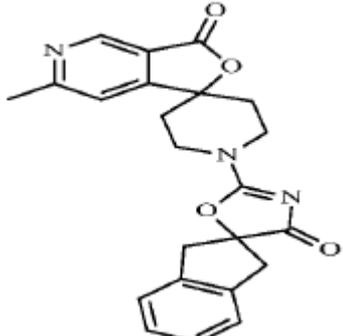
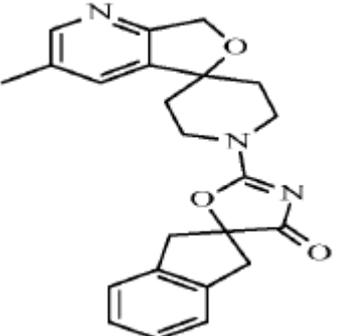
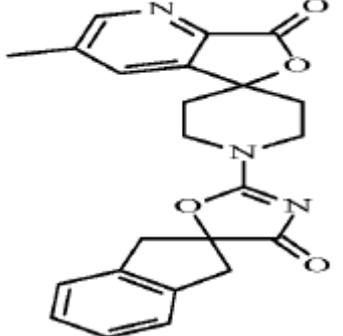
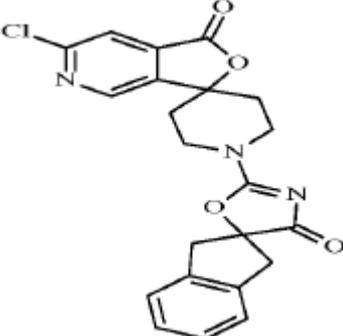
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
31		5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,0
32		1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	6,4
33		1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	6,7
34		5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,4

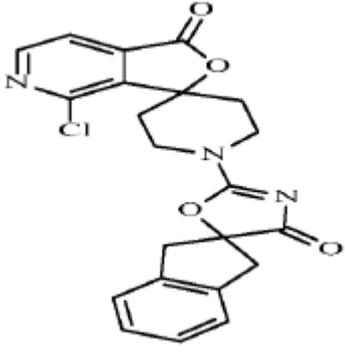
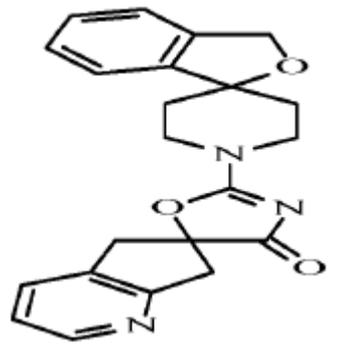
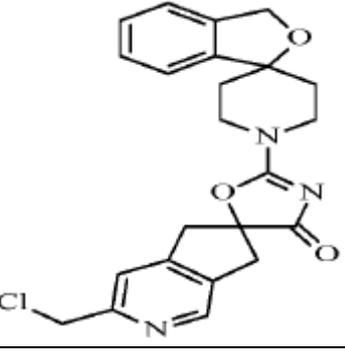
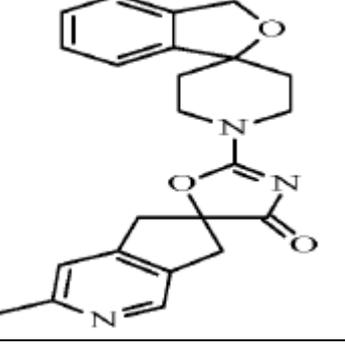
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
35		<p>1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	8,9
36		<p>2'-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,6
37		<p>2'-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,0
38		<p>2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	9,2

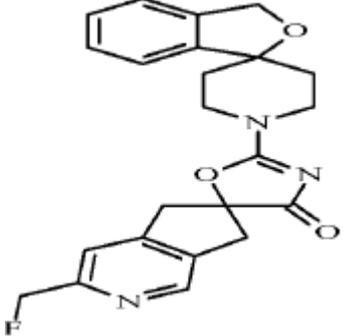
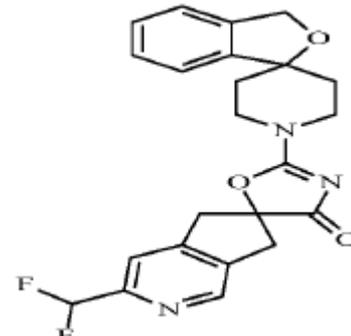
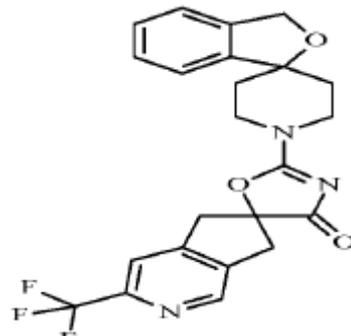
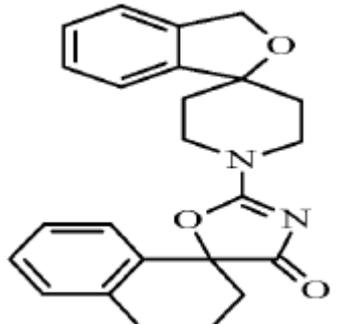
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
39		<p>2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	9,1
40		<p>2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,3
41		<p>2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,9
42		<p>2'-(2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	9,1

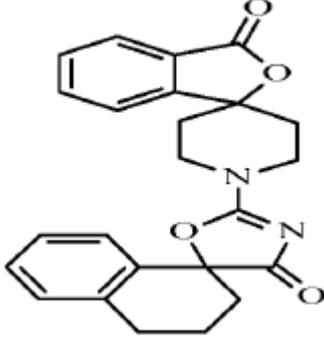
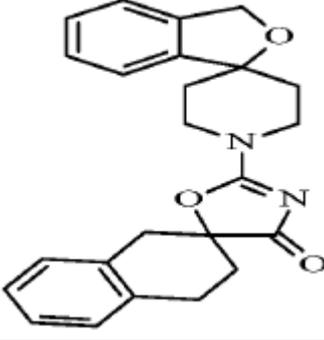
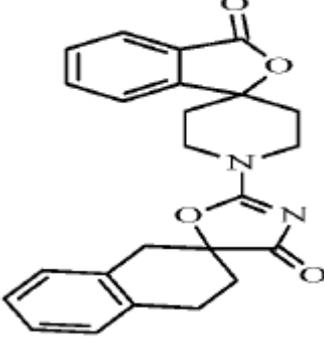
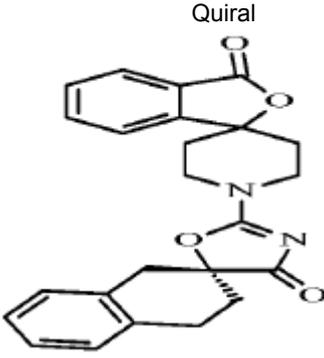
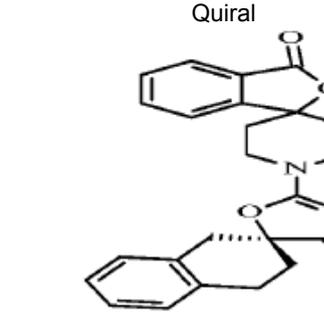
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
43		<p>2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona</p>	8,3
44		<p>2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,7
45		<p>3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona</p>	7,6
46		<p>2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,5

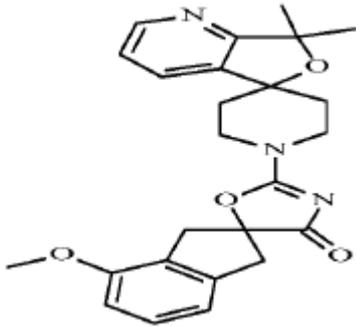
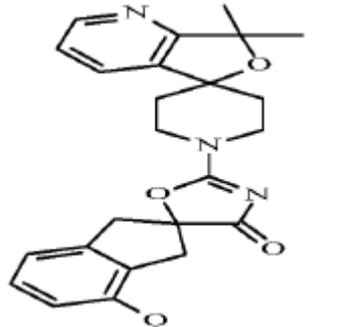
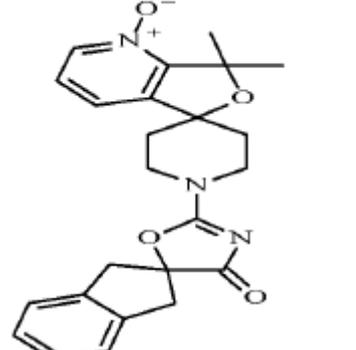
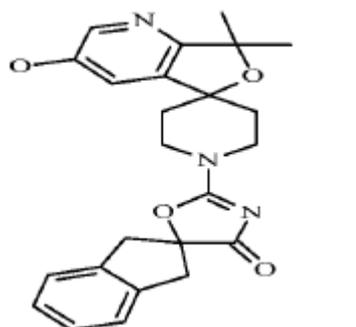
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
47		6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona	7,8
48		2'-(2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	7,9
49		2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona	7,0
50		2'-(6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	8,0

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
51		<p>6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona</p>	7,9
52		<p>2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,3
53		<p>3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona</p>	7,4
54		<p>6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona</p>	7,4

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
55		4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona	6,5
56		2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	8,2
57		3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	6,3
58		3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	7,7

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
59		<p>3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	7,6
60		<p>3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	7,7
61		<p>2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,5
62		<p>2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	7,3

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
63		1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	6,7
64		2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	9,0
65		1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	8,8
66	<p data-bbox="571 1384 639 1413">Quiral</p> 	1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero A	9,1
67	<p data-bbox="571 1756 639 1785">Quiral</p> 	1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero B	8,4

Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
68		<p>2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	8,1
69		<p>2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	9,3
70		<p>2'-(7,7-dimetil-1-oxido-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	7,3
71		<p>2'-(3-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona</p>	10,2

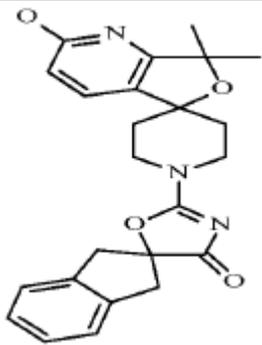
Ej.	Estructura	Denominación	pK _i hV _{1a}
72		2'-(2-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7'H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona	8,5

Tabla 1: Valores de pK_i de ejemplos seleccionados.

Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como sustancias con acción terapéutica, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son vehículos adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

15 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener adicionalmente otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 En la presente invención también se proporcionan medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte, así como un procedimiento para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

25 La dosis puede variar en límites amplios y, por supuesto, se tiene que ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar desde unos 0,01 mg a unos 1000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria se puede administrar como dosis única o en dosis divididas y, además, también se puede superar el límite superior cuando resulte indicado.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, sirviendo simplemente como representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen cómodamente aproximadamente 1-500 mg, en particular 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboran de manera convencional:

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500

Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Tabla 2: Posible composición de los comprimidos.

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar el granulado a 50 °C.
3. Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se elaboran cápsulas de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Tabla 3: Posible composición de ingredientes de las cápsulas.

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.

Se mezclan primero el compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz en un mezclador y luego en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve al mezclador, se agrega el talco y se mezcla minuciosamente. Con la mezcla se rellenan a máquina cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se elaboran cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 4: Posible composición de ingredientes de las cápsulas de gelatina blanda.

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Tabla 5: Posible composición de las cápsulas de gelatina blanda.

Procedimiento de elaboración

- 5 El compuesto de fórmula I se disuelve en una fusión tibia de los demás ingredientes y con la mezcla se rellenan cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo C

- 10 Se elaboran supositorios de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I	15
Masa de supositorios	1285
Total	1300

Tabla 6: Posible composición de los supositorios.

15 **Procedimiento de elaboración**

- 20 Se funde masa de supositorios en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla minuciosamente y se enfría a 45 °C. A continuación, se agrega a la misma el compuesto de fórmula I finamente pulverizado y se agita hasta que se haya dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorios de tamaño adecuado y se dejan enfriar. Los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o papel de aluminio.

Ejemplo D

- 25 Se elaboran soluciones inyectables de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 7: Posible composición de las soluciones inyectables.

Procedimiento de elaboración

- 30 El compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante adición de la cantidad de agua restante. La solución se filtra, se carga en viales usando un excedente adecuado y se esteriliza.

35 **Ejemplo E**

Se elaboran sobres de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

- 40 Tabla 8: Posible composición de los sobres.

Procedimiento de elaboración

- 45 El compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se envasa en sobres.

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en el presente documento.

AIBN	azobisisobutironitrilo
salmuera	solución saturada de cloruro de sodio en agua
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
Cp	ciclopentadienilo, C ₅ H ₅ ⁻
cod	ciclooctadieno
CSO	(10-alcanforsulfonil)oxaziridina
Cu(OTf) ₂	trifluorometanosulfonato de cobre(II)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)-piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₃ N	triethylamina
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
MS 4A	tamices moleculares de 4 ángstrom
NaOH	hidróxido de sodio
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol
TA	temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK, KOtBu	<i>terc</i> -butanolato de potasio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
TPP	trifenilfosfina

5 Tabla 9: Lista con abreviaturas.

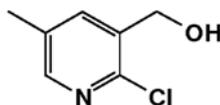
Parte experimental

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención: No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Intermediarios de piridina de fórmula (XXV)

Intermediario de piridina 1

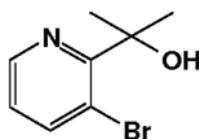
(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)metanol



20 A una solución de ácido 2-cloro-5-metilnicotínico (1,5 g, 8,6 mmol) y trietilamina (0,92 g, 1,3 ml, 9,1 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,98 g, 0,87 ml, 9,1 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío para dar el anhídrido mixto bruto. A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,34 g, 9,1 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) se añadió el anhídrido mixto anterior como solución en tetrahidrofurano (9 ml) a -78 °C en unos 20 minutos. La agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,34 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,34 ml) y nuevamente agua (1,02 ml) a -70 °C. el baño de hielo seco/acetona y la agitación continuó durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,1 g, 82 %) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin más purificaciones. MS m/e: 158 [(M+H)⁺].

Intermediario de piridina 2

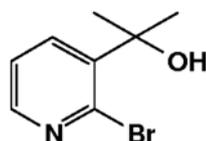
2-(3-bromopiridin-2-il)propan-2-ol



5 A una solución de 3-bromopicolinato de metilo (5,0 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (116 ml) se añadió gota a gota en unos 15 minutos cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (16 ml, 49 mmol) a 0-5 °C. Se retiró el baño de hielo después de 30 minutos y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (23 ml, 46 mmol) y se agitó durante 5 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre *tert*-butil metil éter (100 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml de *tert*-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (4,2 g, 76 %) como un aceite amarillo claro con una pureza del 90 % de acuerdo con la RMN. MS m/e: 216, 218 [(M+H)⁺].

15 Intermediario de piridina 3

2-(2-bromopiridin-3-il)propan-2-ol



20 A una solución de 2,3-dibromopiridina (5,5 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (77 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (15 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió acetona (2,7 g, 3,4 ml, 46 mmol) de manera rápida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se inactivó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M (15 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (2,4 g, 48 %) como un aceite viscoso marrón claro. MS m/e: 216, 218 [(M+H)⁺].

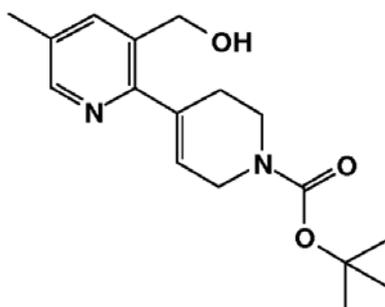
30 Intermediarios de 4-aryl-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (XXVII)

Procedimiento general I: Acoplamiento de Suzuki

35 A una solución de un compuesto heteroaromático de fórmula (XXV), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,1-1,5 eq) y carbonato de potasio (3 eq) en 1,2-dimetoxietano/agua (0,2 M, 4:1) se agrega acetato de paladio(II) (0,05 eq) y trifenilfosfina (0,1 eq). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C y se agita durante 6-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *tert*-butil metil éter y agua. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un 4-aryl-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (XXVII).

4-aryl-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 1

45 4-(3-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

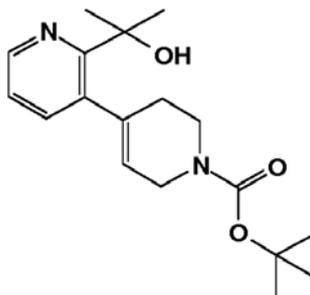


El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento del 89 % de acuerdo con el procedimiento general XXVII a partir de (2-cloro-5-metilpiridin-3-il)metanol y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

5

4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 2

4-2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



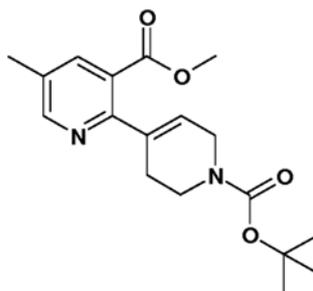
10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 35 % de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 2-(3-bromopiridin-2-il)propan-2-ol y 4-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

15

4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 3

2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metil nicotinato de metilo



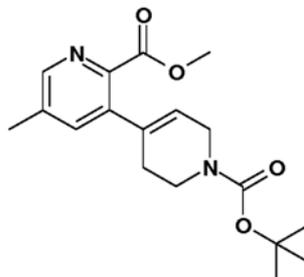
20

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 78 % de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 2-cloro-5-metilnicotinato de metilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 333 [(M+H)⁺].

25

4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 4

3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metil picolinato de metilo

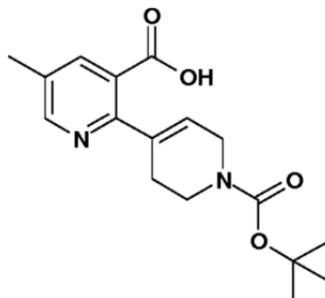


30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 74 % de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 3-bromo-5-metilpicolinato de metilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 333 [(M+H)⁺].

35

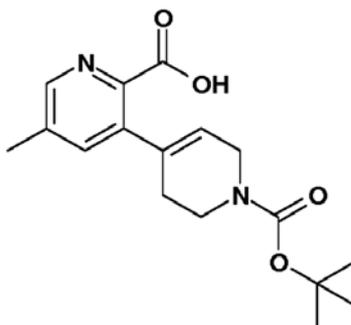
4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 5

Ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilnicotínico

5 Una mezcla de 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilnicotinato de metilo (2,5 g, 7,5 mmol) en 1,4-dioxano (38 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (38 ml, 75 mmol) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (125 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (38 ml, 75 mmol) y se extrajo con cinco porciones de 125 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas de la extracción
10 ácida se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en *n*-heptano (50 ml) y acetato de etilo (5 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-heptano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,5 g, 64 %) como un sólido amarillo claro. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 6

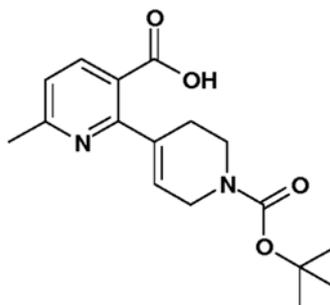
15

Ácido 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilpicolínico

20 Una solución de 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilpicolinato de metilo (1,0 g, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (15 ml, 31 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (15 ml, 31 mmol) y se extrajo con cinco porciones de 75 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas de
25 la extracción ácida se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en *n*-heptano (20 ml) y acetato de etilo (2 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-heptano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, cuantitativo) como un sólido blanco. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 7

30

Ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-metilnicotínico

El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca con un rendimiento del 30 % de acuerdo con el procedimiento general I a partir de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

5 **Intermediarios de yodo-espiropiperidina de fórmula (XXVIII)**

Procedimiento general II: Ciclación con yodo y óxido de plata(I)

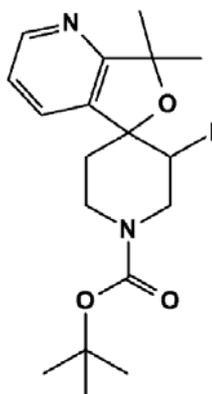
10 A una solución de 4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (XXVII) en 1,4-dioxano/agua (0,05-0,1 M, 7:1) se agrega yodo (1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Se añade óxido de plata(I) (1,5 eq) en pequeñas porciones y se agita durante 2-16 h. Los sólidos se extraen por filtración y se lavan con un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o acetato de etilo. El filtrado se concentra a vacío. El residuo se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *tert*-butil metil éter y una base inorgánica acuosa tal como una solución acuosa 1 M de carbonato de sodio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera (que contiene 5-10 % en volumen de bisulfito sódico acuoso al 40 %), se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash proporciona una yodo-espiropiperidina de fórmula (XXVIII).

20 **Procedimiento general III: Ciclación con yodo y yoduro de potasio**

25 A una solución de un 4-aril-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (XXVII) en acetonitrilo (0,3 M) y a una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M (0,1 M) se le añade yodo (1,5 eq) y posteriormente una solución acuosa 1 M de yoduro de potasio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 2-24 horas y luego se extrae con tres porciones de un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *tert*-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera (que contiene 5-10 % en volumen de bisulfito sódico acuoso al 40 %), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash proporciona una yodo-espiropiperidina de fórmula (XXVIII).

30 **Intermediario de yodo-espiropiperidina 1**

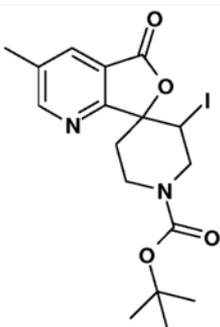
3'-yodo-7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 94 % de acuerdo con el procedimiento general II a partir de 4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 445 [(M+H)⁺].

40 **Intermediario de yodo-espiropiperidina 2**

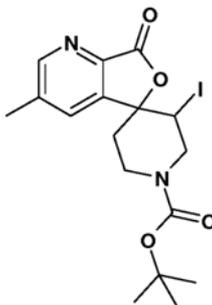
3'-yodo-3-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general III a partir de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilnicotínico. MS m/e: 389 [(M-C₄H₈)⁺].

Intermediario de yodo-espiropiperidina 3

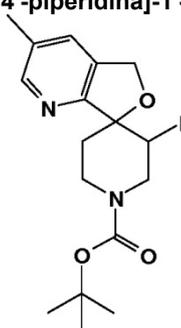
10 **3'-yodo-3-metil-7-oxo-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo**



15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 75 % de acuerdo con el procedimiento general III a partir de ácido 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metilpicolínico. MS m/e: 445 [(M+H)⁺].

Intermediario de yodo-espiropiperidina 4

3'-yodo-3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

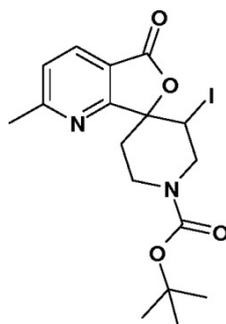


20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 14 % de acuerdo con el procedimiento general II a partir de 4-(3-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 431 [(M+H)⁺].

25

Intermediario de yodo-espiropiperidina 5

3'-yodo-2-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 77 % de acuerdo con el procedimiento general III a partir de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-metilnicotínico. MS m/e: 389 [(M-C₄H₈)⁺].

Intermediarios de espiropiperidina de fórmula (XXIX)

Procedimiento general IV: Desyodación hidrogenolítica

Un intermediario de yodo-espiropiperidina de fórmula (XXVIII) (1 eq) se disuelve en un disolvente tal como acetato de etilo (0,1 M). El matraz se evacua hasta que el disolvente comienza a burbujear suavemente y se rellena con argón después de 10-30 s. Este procedimiento se repite dos veces. Después de la adición de una base orgánica tal como trietilamina (1,5 eq) y un catalizador tal como paladio al 10 % sobre carbón activado (0,1-0,5 eq), el matraz se evacua hasta que el disolvente comienza a burbujear y se rellena con hidrógeno. La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de 1 bar de hidrógeno durante 24-72 h. El catalizador se extrae por filtración sobre Decalite y se lava con un disolvente tal como acetato de etilo. El filtrado se concentra a vacío. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de espiropiperidina de fórmula (XXIX).

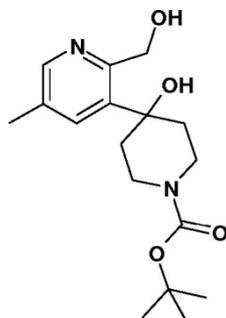
Procedimiento general V: Desyodación con hidruro de tributilestaño

A una solución de un intermediario de yodo-espiropiperidina de fórmula (XXVIII) (1 eq) y azobisisobutironitrilo (0,05 eq) en tolueno (0,1 M) se agrega gota a gota hidruro de tri-*n*-butilestaño (3 eq) a 85 °C. La mezcla de reacción se agita durante 24-48 h. La mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa 1 M de fluoruro de potasio (5 eq) a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 24 h. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una porción de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se purifican por cromatografía flash para dar una espiropiperidina de fórmula (XXIX).

Intermediario de espiropiperidina 1

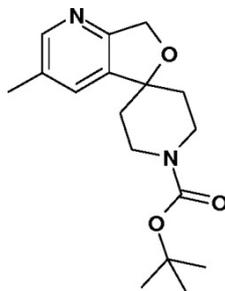
3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

a) 4-hidroxi-4-(2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión de 3-metil-7-oxo-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (0,51 g, 1,61 mmol) en etanol (8,0 ml) se añadió borohidruro sódico (0,13 g, 3,53 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (6 ml) y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (0,38 g, 73 %) como una espuma blanca. MS m/e: 323 [(M+H)⁺].

b) 3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

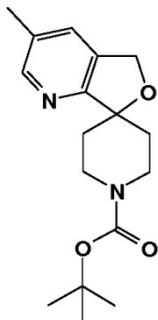


5 A una solución de 4-hidroxi-4-(2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,38 g, 1,2 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0,007 g, 0,059 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (4,7 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,092 ml, 1,2 mmol) a 0-5 °C. Se retiró el baño de hielo después de 5 minutos y se continuó la agitación durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. Se retiraron los sólidos por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano. Se añadió hidruro de sodio (0,062 g, 1,4 mmol) al filtrado a 0-5 °C. Se retiró el baño de hielo se retiró y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (0,21 g, 57 %) como un sólido blanco. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

Intermediario de espiropiperidina 2

3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

20



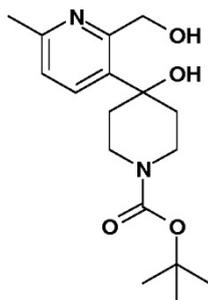
25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 77 % de acuerdo con el procedimiento general V a partir de 3'-yodo-3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

Intermediario de espiropiperidina 3

2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

30

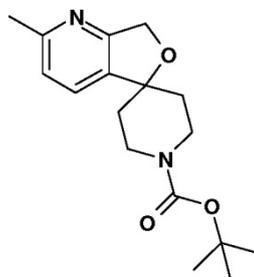
a) 4-hidroxi-4-(2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



35 A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,067 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (3,6 ml) se añadió 1'-bencil-2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-7-ona (0,54 g, 1,8 mmol) como solución en tetrahidrofurano (1,8 ml)

a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 10 minutos y la agitación se continuó durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,066 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,066 ml) y nuevamente agua (0,2 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío para dar una mezcla del intermediario N-bencil- y des-bencil-di-ol. Una solución de la mezcla y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,55 g, 2,5 mmol) en etanol (17 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio al 10 % en carbón activado (0,18 g, 0,17 mmol). El matraz se llenó de hidrógeno y se agitó durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Decalite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/isopropanol como eluyente proporcionó una mezcla intermedia di-BOC. A una solución de mezcla intermedia di-BOC en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2,1 g, 2,0 ml, 8,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche. El disolvente se evaporó. A una suspensión de la sal de diclorhidrato de 4-(2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ol en bruto en diclorometano (3,6 ml) se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,24 g, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (40 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (20 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 40 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/isopropanol dio el compuesto del título como una espuma blanca (0,14 g, 40 %). MS m/e: 327,5 [(M+H)⁺].

b) 2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

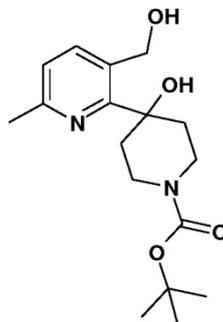


A una solución de 4-hidroxi-4-(2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,43 mmol), una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina y trietilamina (0,13 ml, 0,91 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,034 ml, 0,43 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (0,015 g, 11 %) como un sólido blanco. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

35 Intermediario de espiropiperidina 4

2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

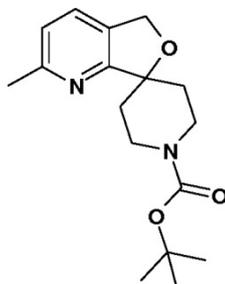
a) 4-hidroxi-4-(3-(hidroximetil)-6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 2-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (0,36 g, 1,13 mmol) en etanol (5,7 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,094 g, 2,49 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 19 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml), se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (0,16 g, 43 %) como una espuma blanca. MS m/e: 323 [(M+H)⁺].

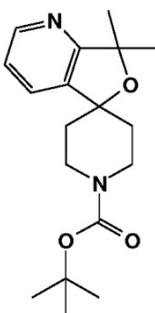
- 5 b) 2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una solución de 4-hidroxi-4-(3-(hidroximetil)-6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,47 mmol), una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina y trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol) en tetrahidrofurano (1,9 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,037 ml, 0,47 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (30 ml). Se separaron las
15 lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,11 g, 75 %) como un sólido blanco. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

20 **Intermediario de espiropiperidina 5**

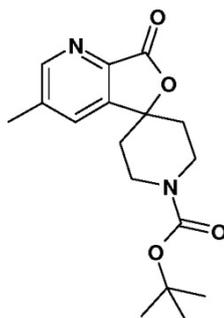
7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 24 % de acuerdo con el procedimiento general IV a partir de 3'-yodo-7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

30 **Intermediario de espiropiperidina 6**

3-metil-7-oxo-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

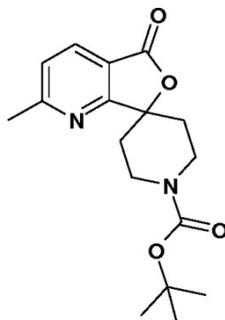


35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 83 % de acuerdo con el procedimiento general V a partir de 3'-yodo-3-metil-7-oxo-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato

de *terc*-butilo. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

Intermediario de espiropiperidina 7

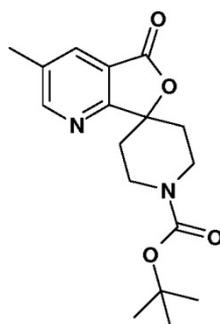
5 2-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 95 % de acuerdo con el procedimiento general V a partir de 3'-yodo-2-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 263 [(M-C₄H₈)⁺].

Intermediario de espiropiperidina 8

15 3-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 78 % de acuerdo con el procedimiento general V a partir de 3'-yodo-3-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 263 [(M-C₄H₈)⁺].

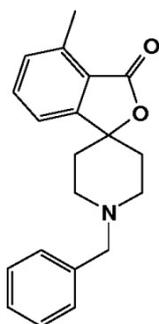
Intermediarios de N-bencil-espiropiperidina de fórmula (XXXIV)

25 Procedimiento general VI:

A una solución de un ácido carboxílico halógeno de fórmula (XXXIII) (1 eq) en tetrahidrofurano (0,5 M) se añade una solución 1,6 M de *n*-butillitio (2,05 eq) en *n*-hexano a -78 °C. Después de 5-30 minutos, se agrega 1-bencilpiperidin-4-ona (1,0 eq). La mezcla de reacción se agita durante 30-60 minutos y luego se inactiva con solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno. Se retira el baño de enfriamiento y la agitación se continúa durante 1-2 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. La mezcla del producto en bruto se disuelve en acetona (0,1-0,3 M) y se agrega solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 eq) gota a gota a temperatura ambiente. El precipitado se recoge por filtración, se lava con acetona y se seca al vacío para dar sal de clorhidrato de espirolactona pura. La sal se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5-1,0 M. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad para dar un intermediario de N-bencil-espiropiperidina de fórmula (XXXIV).

Intermediario de N-bencilpiperidina 1

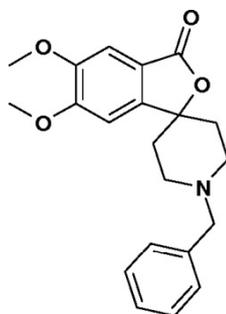
45 1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofura-1,4'-piperidin]-3-ona



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro amorfo con un rendimiento del 10 % de acuerdo con el procedimiento general VI a partir de ácido 2-bromo-6-metilbenzoico y 1-bencilpiperidin-4-ona. MS m/e: 308 [(M+H)⁺].

Intermediario de N-bencilpiperidina 2

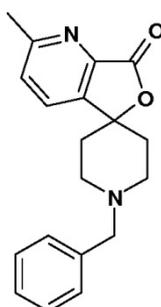
1'-bencil-5,6-dimetoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona



10 El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca con un rendimiento del 24 % de acuerdo con el procedimiento general VI a partir de ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico y 1-bencilpiperidin-4-ona. MS m/e: 354 [(M+H)⁺].

Intermediario de N-bencilpiperidina 3

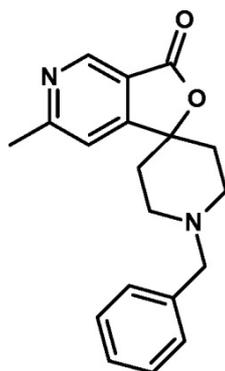
1'-bencil-2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona



20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 21 % de acuerdo con el procedimiento general VI a partir de ácido 3-bromo-6-metilpicolínico y 1-bencilpiperidin-4-ona. MS m/e: 309 [(M+H)⁺].

Intermediario de N-bencilpiperidina 4

1'-bencil-6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona

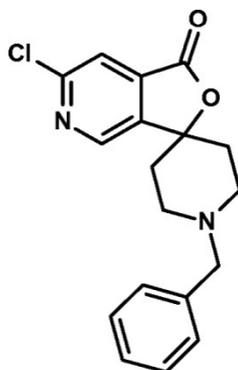


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 7 % de acuerdo con el procedimiento general VI a partir de ácido 4-bromo-6-metilnicotínico y 1-bencilpiperidin-4-ona. MS m/e: 310 [(M+H)⁺].

5

Intermediario de N-bencilpiperidina 5

1'-bencil-6-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona



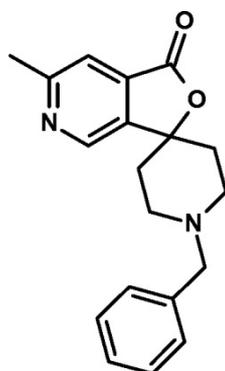
10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 11 % de acuerdo con el procedimiento general VI a partir de ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico y 1-bencilpiperidin-4-ona. MS m/e: 329 [(M+H)⁺].

15

Intermediario de N-bencilpiperidina 6

1'-bencil-6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona



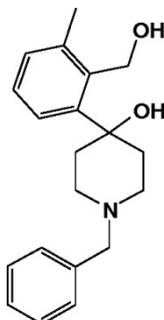
20

A una suspensión de 1'-bencil-6-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona (0,60 g, 1,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,021 g, 0,01 eq) en tetrahidrofurano (3,1 ml) a 0-5 °C se añadió una solución de dimetilcinc 2 M en tolueno (0,50 ml, 0,55 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 87 % como un sólido marrón después de la purificación por cromatografía flash. MS m/e: 310 [(M+H)⁺].

25

Intermediario de N-bencilpiperidina 7**1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]**

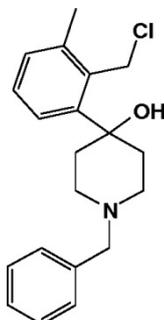
- 5 a) 1-bencil-4-(2-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidin-4-ol



10 A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,27 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se añadió 1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (2,2 g, 7,2 mmol) como solución en tetrahidrofurano (7 ml) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 10 minutos y la agitación se continuó durante 3 d. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,27 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,27 ml) y nuevamente agua (0,81 ml) y se agitó durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,2 g, cuantitativo) como un sólido blanco. MS m/e: 312 [(M+H)⁺].

15

- b) 1-bencil-4-(2-(clorometil)-3-metilfenil)piperidin-4-ol

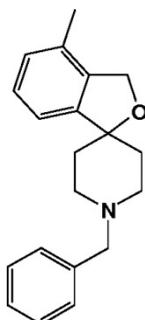


20 A una solución de 1-bencil-4-(2-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidin-4-ol (2,2 g, 7,2 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,044 g, 0,36 mmol) y trietilamina (12 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano (29 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,56 ml, 7,2 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (50 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/isopropanol como eluyente dio el compuesto del título (1,9 g, 64 %) como un aceite viscoso amarillo claro con una pureza de aproximadamente un 80 % de acuerdo con la RMN. MS m/e: 330 [(M+H)⁺].

25

30

- c) 1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

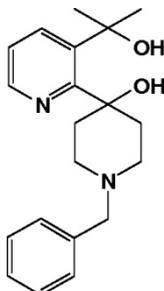


A una mezcla de hidruro de sodio (0,33 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió 1-bencil-4-(2-(clorometil)-3-metilfenil)piperidin-4-ol (1,9 g, 5,7 mmol) como solución en tetrahidrofurano (5 ml) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) a 0-5 °C y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M (50 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,8 g, cuantitativo) como un sólido blanquecino. MS m/e: 294 [(M+H)⁺].

Intermediario de N-bencilpiperidina 8

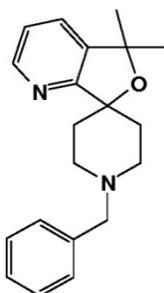
1'-bencil-5,5-dimetil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]

a) 1-bencil-4-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol



A una solución de 2-(2-bromopiridin-3-il)propan-2-ol (2,4 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (37 ml) se añadió *n*-butil litio 1,6 M en *n*-hexano (15 ml, 23 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-bencilpiperidin-4-ona (2,5 g, 13 mmol) de una manera rápida como solución en tetrahidrofurano (5 ml). El baño de hielo seco/acetona se retiró después de 30 minutos y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (100 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/isopropanol como eluyente dio el compuesto del título con una pureza de 10-20 % de acuerdo con la RMN. La purificación mediante destilación de Kugelrohr (1-2 mbar, 120 °C) dio el compuesto del título (0,58 g, 11 %) como un sólido marrón con una pureza de aproximadamente un 70 % de acuerdo con la RMN. MS m/e: 327,5 [(M+H)⁺].

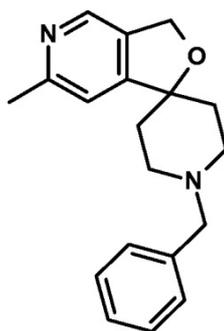
b) 1'-bencil-5,5-dimetil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]



A una solución de 1-bencil-4-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (0,58 g, 1,8 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano (9,0 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,15 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/isopropanol dio el compuesto del título (0,22 g, 40 %) como un sólido marrón claro. MS m/e: 309 [(M+H)⁺].

Intermediario de N-bencilpiperidina 9

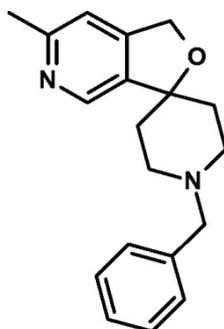
1'-bencil-6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidina]



5 A una solución de 1'-benzil-6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona (0,20 g, 1,0 eq) en diclorometano (7 ml) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,3 ml, 2,0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadieron piridina (0,16 ml, 3,0 eq), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0,16 g, 2,0 eq) y anhídrido acético (0,37 ml, 6,0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 12 horas y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre 7,5 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y 5 ml de solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El acil-hemiacetal resultante se usó como tal en la siguiente etapa. A una solución del intermediario acil-hemiacetal (0,28 g, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilsilano (0,95 ml, 7,5 eq) y eterato de dietilo trifluoroborano (0,76 ml, 7,5 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del título se obtuvo después de cromatografía flash como un sólido blanco con un rendimiento del 39 %. MS m/e: 296 ([M+H]⁺).

20 Intermediario de N-bencilpiperidina 10

20 1'-benzil-6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidina]



25 A una solución de 1'-benzil-6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona (0,20 g, 1,00 eq) en diclorometano (7 ml) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,3 ml, 2,0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadieron piridina (0,16 ml, 3,0 eq), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0,16 g, 2,0 eq) y anhídrido acético (0,37 ml, 6,0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 12 horas y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre 7,5 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 5 ml de solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El acil-hemiacetal resultante se filtró a través de un tapón de sílice y se usó como tal en la siguiente etapa. A una solución del intermediario acil-hemiacetal (0,09 g, 1 eq) en diclorometano (4,7 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilsilano (0,31 ml, 7,5 eq) y eterato de dietilo trifluoroborano (0,24 ml, 7,5 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 32 %. MS m/e: 295 ([M+H]⁺).

40 Espiropiperidinas de fórmula (II)

Procedimiento general VII: N-desbencilación hidrogenolítica

Se disuelve un intermediario de fórmula (XXXIV) o (XXXVII) (1 eq) en un disolvente tal como etanol (0,1-0,3 M). El matraz se evacua hasta que el disolvente comienza a burbujear suavemente y se rellena con argón después de 10-30 s. Este procedimiento se repite dos veces. Después de la adición de un catalizador tal como paladio al 10 % en carbón activado (0,05-0,1 eq), el matraz se evacua hasta que el disolvente comienza a burbujear y se rellena con hidrógeno. La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de 1 bar de hidrógeno durante 2-48 h. El catalizador se extrae por filtración sobre Decalite y se lava con un disolvente. El filtrado se concentra a vacío para dar una espiropiperidina de fórmula (II).

Procedimiento general VIII: Desprotección de N-BOC con cloruro de hidrógeno

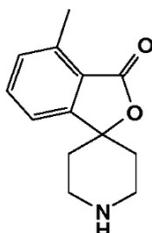
Una solución de un compuesto intermediario de fórmula (XXIX) (1 eq) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M (10-20 eq de HCl) en 1,4-dioxano se agita durante 6-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y un disolvente orgánico, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con dos porciones del disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío para dar una espiropiperidina de fórmula (II).

Procedimiento general IX: Desprotección de N-BOC con ácido trifluoroacético

Una solución de un intermediario de fórmula (XXIX) (1 eq) en diclorometano (0,1-1,0 M) y ácido trifluoroacético (10-20 eq) se agita durante 6-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y un disolvente orgánico, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con dos porciones del disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío para dar una espiropiperidina de fórmula (II).

Espiropiperidina 1

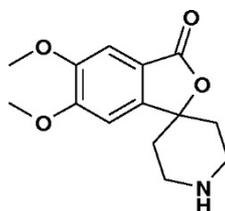
4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 95 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona. MS m/e: 218 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 2

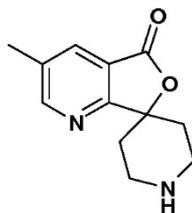
5,6-dimetoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 97 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-5,6-dimetoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona. MS m/e: 264 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 3

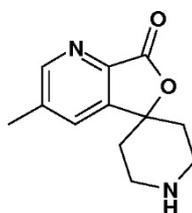
3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 86 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 3-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 4

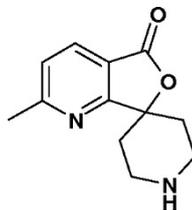
3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 72 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 3-metil-7-oxo-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 5

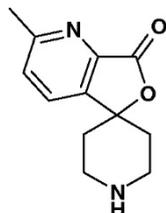
2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 73 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 2-metil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 6

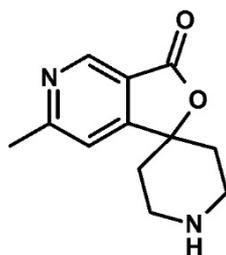
2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 95 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 7

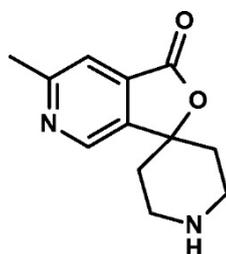
6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona. MS m/e: 220 ([M+H]⁺).

Espiropiperidina 8

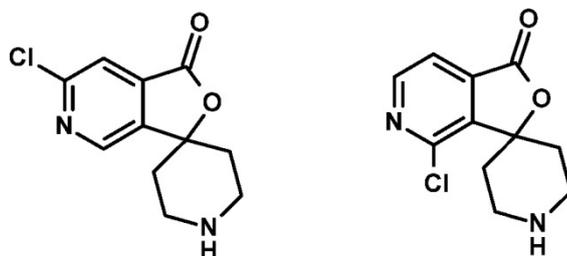
6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 82 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona. MS m/e: 219 ([M+H]⁺).

Espiropiperidina 9

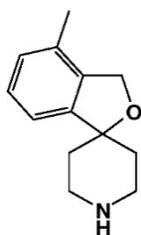
6-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona y 4-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 eq) con tetrahidrofurano (18 ml) para dar una solución marrón. A -78 °C, se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 5,3 ml, 2,0 eq) en 10 minutos. Después de 10 minutos de agitación a -78 °C, se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,84 g, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de agua y 25 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió, se neutralizó con bicarbonato sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del título se obtuvo después de la purificación por cromatografía flash con un rendimiento del 4 % que contiene aproximadamente un 10 % de 4-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona regioisomérica. MS m/e: 239 ([M+H]⁺).

Espiropiperidina 10

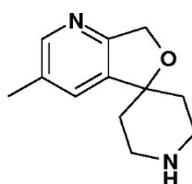
4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 60 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]. MS m/e: 204 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 11

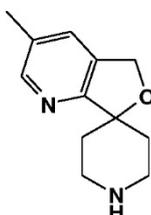
3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 88 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 12

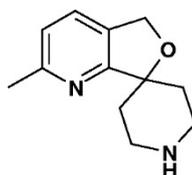
3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso con un rendimiento del 88 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 13

2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 14

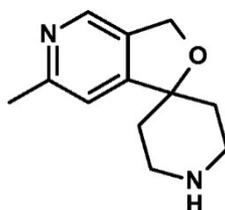
Diclorhidrato de 2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 95 % de acuerdo con el procedimiento general VIII de 2-metil-7H-espino[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 15

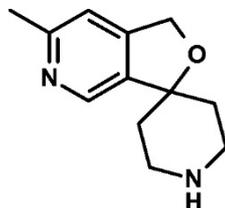
6-metil-3H-espino[3,4-c]piridina-1,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como una goma blanca en rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-6-metil-3H-espino[3,4-c]piridina-1,4'-piperidina. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 16

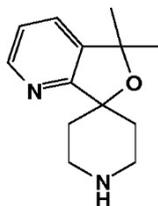
6-metil-1H-espino[3,4-c]piridina-3,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 96 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-6-metil-1H-espino[3,4-c]piridina-3,4'-piperidina. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 17

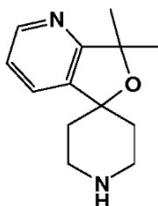
5,5-dimetil-5H-espino[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general VII a partir de 1'-bencil-5,5-dimetil-5H-espino[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Espiropiperidina 18

7,7-dimetil-7H-espino[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 92 % de acuerdo con el procedimiento general IX a partir de 7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

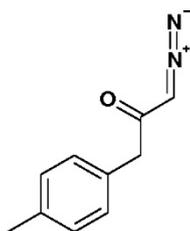
Intermediarios de diazocetona de fórmula (XXIV)

Procedimiento general X:

10 A una solución de un intermediario de cloruro ácido de fórmula (XXIII) en acetonitrilo (0,5 M) se agrega gota a gota una solución 2,0 M de trimetilsilil diazometano (2,1 eq) en *n*-hexano a 0-5 °C. El baño de hielo se retira después de 10 minutos y la agitación se continúa hasta que se observa la reacción completa (2-15 h). El exceso de trimetilsilil diazometano se inactiva mediante la adición lenta de ácido acético (1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de diazocetona de fórmula (XXIV).

Diazocetona 1

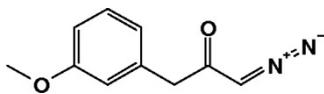
20 **1-diazo-3-(4-metilfenil)propan-2-ona**



25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 92 % de acuerdo con el procedimiento general X a partir de cloruro ácido *p*-tolilacético y (trimetilsilil)-diazometano. MS m/e: 175 [(M+H)⁺].

Diazocetona 2

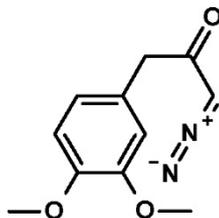
30 **1-diazo-3-(4-metoxifenil)propan-2-ona**



35 El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón en rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general X a partir de cloruro ácido 3-metoxifenilacético y (trimetilsilil)-diazometano. MS m/e: 191 [(M+H)⁺].

Diazocetona 3

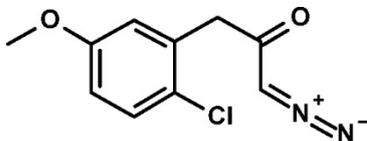
40 **1-diazo-3-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-ona**



El compuesto del título se obtuvo como un líquido anaranjado de acuerdo con el procedimiento general X a partir de cloruro ácido 3,4-dimetoxifenilacético y (trimetilsilil)-diazometano. MS m/e: 212 [(M+H)⁺].

Diazocetona 4**1-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-diazopropan-2-ona**

5



10

A una solución de ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenil)acético (5,0 g, 24,9 mmol) en diclorometano (83 ml) se añadieron cloruro de tionilo (2,73 ml, 37,4 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró después de 10 minutos y la agitación se continuó durante 16 h. El disolvente se evaporó para dar el intermediario de cloruro ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenil)acético en bruto. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 63 % de acuerdo con el procedimiento general X a partir de cloruro ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenil)acético y (trimetilsilil)-diazometano. MS m/e: 225 ([M+H]⁺).

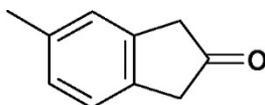
15

Intermediarios de 2-indanona de fórmula (XIV)**Procedimiento general XI:**

20

A una solución de dímero de acetato de rodio(II) (0,01 eq) en diclorometano (0,002 M) se agrega una solución de un intermediario de diazocetona de fórmula (XXIV) en diclorometano (0,2 M) gota a gota a 0-5 °C. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. La purificación por cromatografía flash o destilación de Kugelrohr da un intermediario de 2-indanona de fórmula (XIV).

25

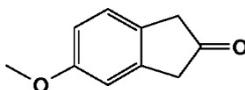
Intermediario de 2-indanona 1**5-metil-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona**

30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 29 % de acuerdo con el procedimiento general XI a partir de 1-diazo-3-(4-metilfenil)propan-2-ona. MS m/e: 146 (M⁺).

Intermediario de 2-indanona 2

35

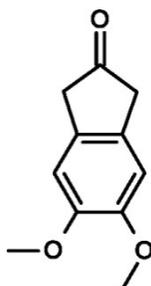
5-metoxi-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona

40

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 29 % de acuerdo con el procedimiento general XI a partir de 1-diazo-3-(3-metoxifenil)propan-2-ona. MS m/e: 163 ([M-H]⁺).

Intermediario de 2-indanona 3

45

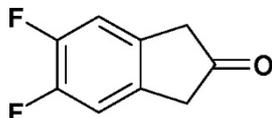
5,6-dimetoxi-1H-inden-2(3H)-ona

El compuesto del título se obtuvo como un semisólido anaranjado con un rendimiento del 45 % de acuerdo con el

procedimiento general XI a partir de 1-diazo-3-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-ona. MS m/e: 192 ([M]⁺).

Intermediario de 2-indanona 4

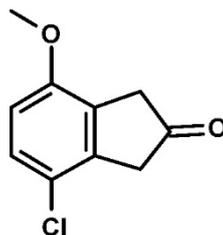
5 5,6-difluoro-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona



10 A una solución de 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (2,6 g, 16 mmol) en diclorometano (54 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (8,5 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h. Se añadió éter dietílico (250 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó con una porción de 150 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato saturado. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 150 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 150 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (1,8 g, 69 %) como un sólido blanco. MS m/e: 167 ([M-H]⁻).

Intermediario de 2-indanona 5

20 4-cloro-7-metoxi-1H-inden-2(3H)-ona



25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 21 % de acuerdo con el procedimiento general XI a partir de 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-diazopropan-2-ona. MS m/e: 195 ([M-H]⁺).

Intermediarios de cianhidrina de fórmula (XV) e intermediarios de trimetilsilil cianhidrina de fórmula (XVI)

30 Procedimiento general XV: Catalizado por cobre

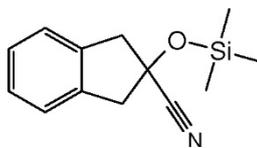
Una solución de un intermediario de 2-indanona de fórmula (XIV), cianuro de trimetilsililo (2,6 eq) y trifluorometanosulfonato de cobre(II) (0,01 eq) en diclorometano (0,5-1,0 M) se agita a temperatura ambiente durante 15-24 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad para dar un intermediario de trimetilsilil cianhidrina de fórmula (XVI). El compuesto bruto de fórmula (XVI) se reparte entre un disolvente orgánico tal como diclorometano y agua. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad para dar un intermediario de fórmula (XVI). Durante el tratamiento, el grupo trimetilsililo de la trimetilsilil cianhidrina resultante se puede escindir parcial o completamente para dar un intermediario de cianhidrina de fórmula (XV).

40 Procedimiento general XVI: Catalizado por lantano

Una solución de un intermediario de 2-indanona de fórmula (XIV), 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (1,5 eq) e isopropóxido de lantano(III) (0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,05-1,0 M) se agita a temperatura ambiente durante 15-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *tert*-butil metil éter y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de cianhidrina de fórmula (XV).

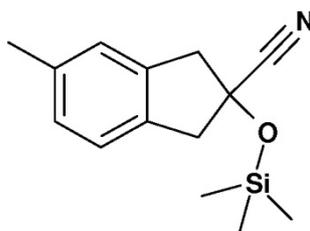
Cianhidrina 1

2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo



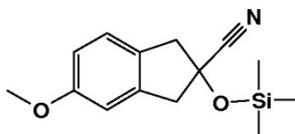
El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 2-indanona y cianuro de trimetilsililo. MS m/e: 231 (M+).

5

Cianhidrina 2**5-metil-2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo**

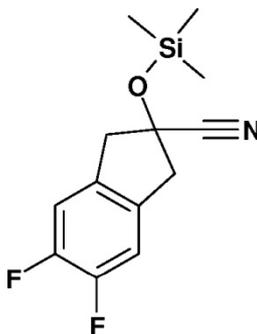
10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 95 % de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 5-metil-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona y cianuro de trimetilsililo.

Cianhidrina 3**5-metoxi-2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo**

20

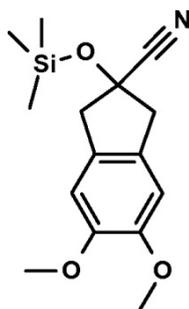
El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento del 97 % de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 5-metoxi-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona y cianuro de trimetilsililo. MS m/e: 261 (M+).

Cianhidrina 4**5,6-difluoro-2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo**

30

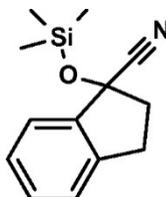
El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 66 % y una pureza de aproximadamente el 70 % (por RMN) de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 5,6-difluoro-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona y cianuro de trimetilsililo.

Cianhidrina 5**5,6-dimetoxi-2-[(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo**



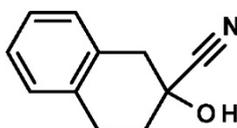
El compuesto del título se obtuvo como un aceite rojo oscuro con un rendimiento del 100 % de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 5,6-dimetoxi-1H-indeno-2(3H)-ona y cianuro de trimetilsililo. MS m/e: 291 ($[M+]$ ⁺).

5

Cianhidrina 6**1-(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo**

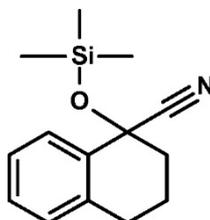
10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 74 % de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona y cianuro de trimetilsililo.

Cianhidrina 7**2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo**

20

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 20 % de acuerdo con el procedimiento general XVI a partir de 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona y 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

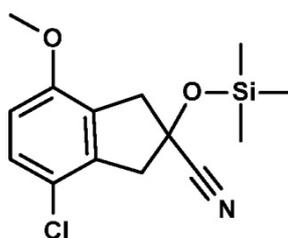
Cianhidrina 8**1-(trimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo**

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 72 % de acuerdo con el procedimiento general XVI a partir de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, trimetilsilanocarbonitrilo y trifluorometanosulfonato de cobre(II). MS m/e: 246 ($[M+H]$ ⁺).

30

Cianhidrina 9**4-cloro-7-metoxi-2-(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo**

35



El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general XV a partir de 4-cloro-7-metoxi-1H-inden-2(3H)-ona y cianuro de trimetilsililo.

5

Intermediarios de éster del ácido malónico de fórmula (XX)

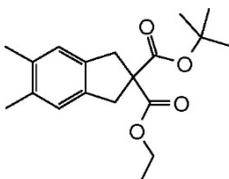
Procedimiento general XII:

10 A una mezcla de hidruro de sodio (2,1 eq) en tetrahidrofurano (1,0 M) se le añade un derivado de malonato (1,1 eq) de fórmula (XVIII). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. Se agrega gota a gota una solución de un reactivo de alquilación (1,0 eq) de fórmula (XIX) como solución en tetrahidrofurano (1,0 M). La mezcla de reacción se agita durante 1-24 h y luego se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de fórmula (XX).

20 Intermediario de éster del ácido malónico 1

5,6-dimetil-1H-indeno-2,2(3H)-dicarboxilato de 2-etilo 2-*terc*-butilo



25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 86 % a partir de 1,2-bis(clorometil)-4,5-dimetilbenceno y etilmalonato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento general XII. MS m/e: 263 ([M-C₄H₈]⁺).

30 Intermediarios del ácido malónico de fórmula (XXI)

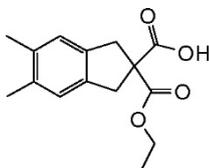
Procedimiento general XIII:

35 A una solución de un compuesto de fórmula (XX) en un disolvente tal como diclorometano (0,1-0,5 M) se agrega ácido trifluoroacético (10-20 eq) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retira después de 10-30 minutos y la agitación se continúa durante 16-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad para dar un compuesto de fórmula (XXI).

40

Ácido malónico 1

45 Ácido 2-(etoxicarbonil)-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido gris con un rendimiento del 95 % a partir de 5,6-dimetil-1H-indeno-

2,2(3H)-dicarboxilato de 2-etilo 2-*terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento general XIII. MS m/e: 261 ([M-H]⁻).

Intermediarios de éster 2-indanocarboxílico de fórmula (XXII)

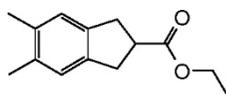
5 Procedimiento general XIV:

Una solución de un compuesto de fórmula (XXI), cloruro de litio (2,1 eq) y agua (1,05 eq) en dimetilsulfóxido (0,5 M) se agita a 180 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y solución acuosa 0,5 M de cloruro de hidrógeno. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. Una solución de la mezcla de reacción en bruto en un alcohol tal como etanol o metanol se agita a reflujo con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico durante 6-24 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de fórmula (XXII).

15

Éster 2-indanocarboxílico 1

5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



20

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 85 % a partir del ácido 2-(etoxicarbonil)-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general XIV. MS m/e: 218 ([M]⁺).

25

Intermediarios de alfa-hidroxi éster de fórmula (XII) y (XVII)

Procedimiento general XVII: Hidrólisis de cianhidrina con ácido clorhídrico acuoso

Una solución de un intermediario de cianhidrina de fórmula (XV) o un intermediario de trimetilsilil cianhidrina de fórmula (XVI) en un alcohol tal como metanol o etanol (0,3 M) y ácido clorhídrico concentrado (20 eq) se somete a reflujo durante 6-24 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y agua. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de alfa-hidroxi éster de fórmula (XII).

35

Procedimiento general XVIII: Hidrólisis de cianhidrina de tipo Pinner

Una solución de un intermediario de cianhidrina de fórmula (XV) o un intermediario de trimetilsilil cianhidrina de fórmula (XVI) y un alcohol tal como metanol o etanol (1 eq) en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (4-10 eq) se almacena durante la noche en el congelador o alternativamente se agita durante la noche entre -10 y -5 °C. Se agrega agua a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1-4 h. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y agua. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de alfa-hidroxi éster de fórmula (XII).

45

Procedimiento general XIX: Alfa-hidroxilación de ésteres 2-indanocarboxílicos

50

A una solución de un intermediario de éster 2-indanocarboxílico de fórmula (XXII) en tetrahidrofurano (0,5-1,0 M) se le añade una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (1,1 eq) a -78 °C. Se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante 45 minutos a 0-5 °C. Se agrega una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (1,05 eq) como solución en tetrahidrofurano (0,65 M) a un máximo de -55 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1-2 h. El baño de enfriamiento se elimina y la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a -20 °C. La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 0,5 M. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación por cromatografía flash da un intermediario de alfa-hidroxi éster de fórmula (XII).

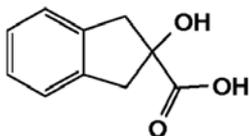
55

60

Alfa-hidroxi éster 1

2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

a) Ácido 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico

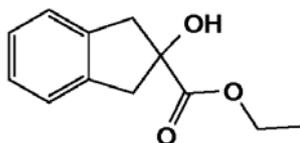


5

Se agitó una suspensión de 2-(trimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo (21,0 g, 90,8 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (75,6 ml, 908 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente y durante 4 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una porción de 50 ml de agua. El baño de calentamiento se retiró y la agitación se continuó durante 15 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 50 ml de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M. El precipitado húmedo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (150 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con dos porciones de 200 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con una porción de 150 ml de acetato de etilo. Las fases acuosas combinadas se acidificaron mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (35 ml). La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 150 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo de la extracción ácida combinadas se lavaron con una porción de 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (100 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. La cristalización en acetato de etilo caliente (90 ml) proporcionó el compuesto del título (7,0 g, 43 %) como un sólido blanco. MS m/e: 177 ([M-H]).

20

b) 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



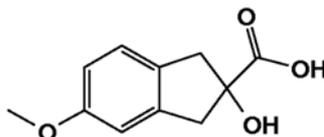
25

A una solución de ácido 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (4,0 g, 22,4 mmol) en etanol (74,8 ml) se añadió una cantidad catalítica (3 gotas) de ácido sulfúrico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Después, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y carbonato de sodio 1 M (50 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una porción de 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,5 g, 97 %) como un sólido blanco.

30

Alfa-hidroxi éster 235 **2-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo**

a) 2-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato



40

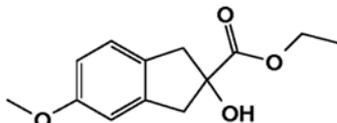
Se añadió gota a gota una solución de 5-metoxi-2-(trimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo (4,98 g, 19,1 mmol) en tolueno (12 ml) a 85-90 °C a una solución vigorosamente agitada de ácido clorhídrico acuoso al 25 % (13,9 g, 12,4 ml, 95,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de isopropilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de isopropilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (50 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre *tert*-butil metil éter (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (50 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con dos porciones de 50 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La fase acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de *tert*-butil metil éter. Las fases acuosas combinadas se acidificaron mediante la adición de 80 ml de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M y se extrajeron con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía

45

50

flash con *n*-heptano/2-propanol dio el compuesto del título (2,37 g, 60 %) como un sólido marrón. MS m/e: 207 ([M-H]).

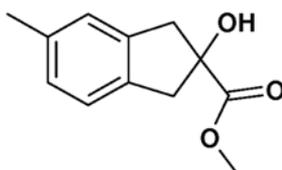
b) 2-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



A una solución de ácido 2-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (2,32 g, 11,1 mmol) en etanol (37,1 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y carbonato de sodio 1 M (50 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título (1,57 g, 60 %) un aceite viscoso amarillo claro. MS m/e: 237 ([M+H]).

Alfa-hidroxi éster 3

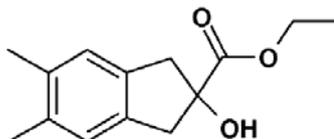
2-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento del 45 % de acuerdo con el procedimiento general XVII a partir de 5-metil-2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo.

Alfa-hidroxi éster 4

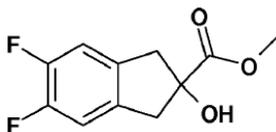
2-hidroxi-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 30 % de acuerdo con el procedimiento general XIX a partir de 5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo.

Alfa-hidroxi éster 5

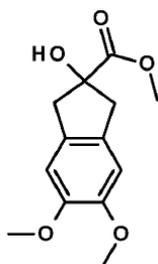
5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 46 % de acuerdo con el procedimiento general XVII a partir de 5,6-difluoro-2-[(trimetilsilil)oxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo.

Alfa-hidroxi éster 6

2-hidroxi-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo

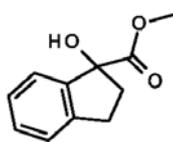


El compuesto del título se obtuvo como un sólido anaranjado con un rendimiento del 35 % de acuerdo con el procedimiento general XVIII a partir de 5,6-dimetoxi-2(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo.

5

Alfa-hidroxi éster 7

1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo



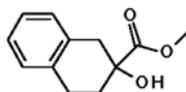
10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento del 91 % de acuerdo con el procedimiento general XVIII a partir de 1-(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo. MS m/e: 193 ($[M+H]^+$).

15

Alfa-hidroxi éster 8

2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo



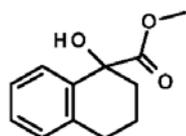
20

El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 84 % de acuerdo con el procedimiento general XVIII a partir de 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo.

25

Alfa-hidroxi éster 9

1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo



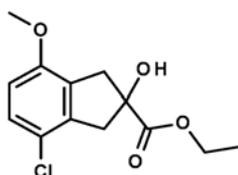
30

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 87 % de acuerdo con el procedimiento general XVIII a partir de 1-(trimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo.

Alfa-hidroxi éster 10

35

4-cloro-2-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



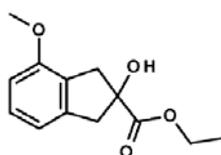
40

A una solución de 4-cloro-7-metoxi-2-(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo (1,01 g, 3,41 mmol) en tolueno (6,9 ml) se le añadió ácido clorhídrico al 25 % en agua (2,22 ml, 17,1 mmol) a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h. El baño de calentamiento se retiró y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de

reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (20 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto intermediario de alfa-hidroxiácido bruto (1,3 g, marrón oscuro). Una mezcla del intermediario de alfa-hidroxiácido en etanol (14 ml) y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título (0,169 g, 18 %) como un aceite viscoso marrón. MS m/e: 270 ([M]⁺).

Alfa-hidroxi éster 11

15 2-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml con 4-cloro-2-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo (0,169 g, 0,624 mmol) y etanol (6,2 ml). El matraz se evacuó a unos 110 mbar hasta que el disolvente comenzó a burbujear suavemente y se relleno con argón después de 10 s. Este procedimiento se repitió dos veces. Después de la adición de paladio al 10 % en carbón activado (133 mg, 125 μmol, 0,2 eq), el matraz se evacuó a 110 mbar, se relleno de hidrógeno y se agitó durante 20 h bajo una atmósfera de 1 bar de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración sobre Decalite y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua/salmuera (1:1) (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,147 g, cuantitativo) como un aceite viscoso marrón claro. MS m/e: 236 ([M]⁺).

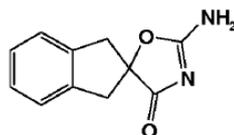
30 Intermediarios de 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III)

Procedimiento general XX:

Una mezcla de tamices moleculares 4A, clorhidrato de guanidina (1,6-7 eq) y *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol se agita a temperatura ambiente durante 2-24 h. Después de la adición de un intermediario de alfa-hidroxi éster de fórmula (XII), se continúa la agitación durante 2-24 h. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de disolventes tal como acetato de etilo/2-propanol (4:1) o acetato de isopropilo/2-propanol (4:1). Los sólidos se eliminan por filtración. El filtrado se lava con agua. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de mezcla de disolventes orgánicos. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La trituración a partir de un disolvente tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo da un intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 1

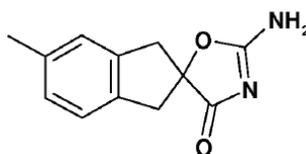
45 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 75 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 203 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 2

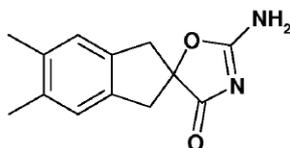
55 2'-amino-5-metil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 86 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 217 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 3

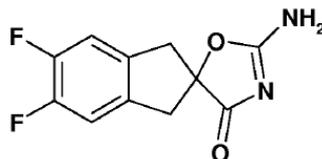
2'-amino-5,6-dimetil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona



10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 231 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 4

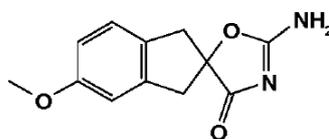
2'-amino-5,6-difluoro-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona



15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 73 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 239 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 5

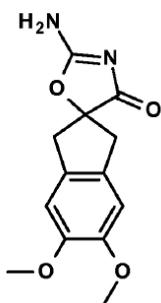
2'-amino-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona



20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 68 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 233 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 6

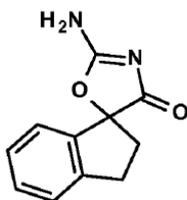
2'-amino-5,6-dimetoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 35 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo. MS m/e: 264 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 7

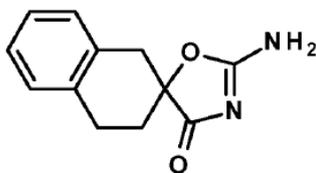
10 **2'-amino-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**



15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo. MS m/e: 203 ([M+H]⁺).

Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 8

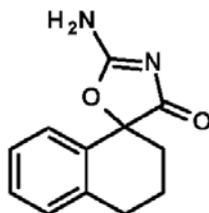
20 **2'-amino-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**



25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 71 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo.

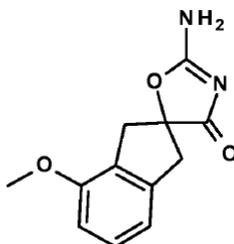
Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 9

30 **2'-amino-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**



35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 61 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo. MS m/e: 217 ([M+H]⁺).

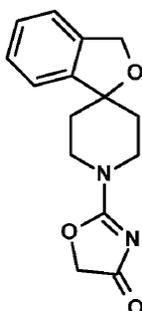
Intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona 10

2'-amino-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 69 % de acuerdo con el procedimiento general XX a partir de 2-hidroxi-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo. MS m/e: 233 ([M+H]⁺).

Intermediario de fórmula (V)

10

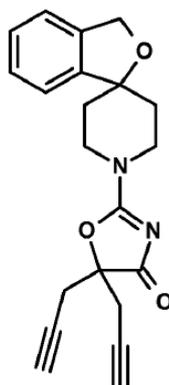
2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-oxazol-4(5H)-ona

15 A una solución de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (7,9 g, 42 mmol) en diclorometano (250 ml) se añadió isocianato de 2-cloroacetilo (5,0 g, 41,8 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 h. Se controló la evolución de la reacción mediante CL/EM. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió con tetrahidrofurano (500 ml) para dar una solución incolora. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (13 ml, 83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (1 x 500 ml) y diclorometano (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo sólido amarillo claro se purificó por precipitación en diclorometano con acetato de etilo produciendo el compuesto del título (5,7 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS m/e: 273 ([M+H]⁺).

25

Intermediario de fórmula (VIII)

30

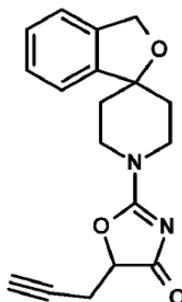
5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona

A una solución de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona (4,0 g, 15 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (107 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (29 ml, 29 mmol, 2,0 eq) a -78 °C. La mezcla se dejó

calentar a -30 °C. Después de 30 minutos, se añadió 3-bromoprop-1-ino (4,9 ml, 44 mmol, 3,0 eq) a -78 °C. El baño de enfriamiento se retiró y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con tres porciones de 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título (2,7 g, 52 %) como un sólido amarillo. MS m/e: 349 ([M+H]⁺).

Intermediario de fórmula (VII)

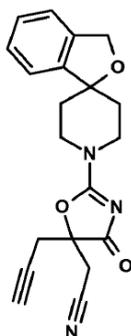
10 5-(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona



En un tubo de Schlenk se disolvió 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona (5,0 g, 18 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (183 ml) y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (18 ml, 18 mmol, 1,0 eq) lentamente a -30 °C y se agitó durante 1 h. El intermediario de litio se añadió a una solución de 3-bromoprop-1-ino (5,5 g, 4,1 ml, 37 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano (33 ml) a 0-5 °C. La agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con tres porciones de 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título (1,3 g, 22 %) como un sólido marrón claro. MS m/e: 311 ([M+H]⁺).

Intermediario de fórmula (XI)

25 2-(4-oxo-5-(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-4,5-dihidrooxazol-5-il)acetonitrilo



A una solución de 5-(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona (0,10 g, 0,32 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,39 ml, 0,39 mmol, 1,2 eq) a -78 °C. La agitación se continuó durante 5 minutos, luego se añadió 2-bromoacetonitrilo (0,034 ml, 0,48 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con dos porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash con *n*-heptano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título (0,042 g, 37 %) como un sólido marrón claro. MS m/e: 350 ([M+H]⁺).

Ejemplos

40 Procedimiento general XXI: Aminólisis

Una mezcla de una espiropiperidina de fórmula (II) como base libre y un intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III) en un disolvente tal como etanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano (0,1-0,3 M) se calienta a 78-125 °C durante 6-72 h. De forma alternativa, una mezcla de una espiropiperidina de fórmula (II) como

clorhidrato (1-1,5 eq), una base orgánica tal como la base de Huenig o trietilamina (1-1,5 eq) y un intermediario de 2-amino-oxazol-4-ona de fórmula (III) en un disolvente tal como etanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano (0,1-0,3 M) se calienta a 78-125 °C durante 6-72 h. La mezcla se puede calentar alternativamente bajo irradiación en microondas a 130-160 °C durante 10-30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una o dos porciones de disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación mediante cromatografía flash o cristalización en un disolvente adecuado proporciona un compuesto de fórmula (I).

Procedimiento general XXII: Ciclación 2+2+2 catalizada por rutenio

A una solución de un compuesto de fórmula (VII) en 1,2-dicloroetano (0,2 M) se le añade un intermediario de alquino de fórmula (IX) (1,5 eq) a temperatura ambiente. Se agrega cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) (0,03 eq) como solución en 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se agita durante 20-60 minutos y se concentra posteriormente a sequedad. La purificación por cromatografía flash proporciona un compuesto de fórmula (I).

Procedimiento general XXIII: Ciclación 2+2+2 catalizada por cobalto

Una solución de un compuesto de fórmula (XI) en tolueno (0,04 M) y dicarbonilo de ciclopentadienocobalto (0,3 eq) se purga con etino tres veces y se mantiene una presión positiva a 1,5 bar. El recipiente se coloca frente a una lámpara de tungsteno de 300 W (a unos 5 cm) y se irradia durante 1 h. Durante la reacción, la temperatura aumenta hasta unos 80 °C y la presión aumenta hasta 2,5 bar. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. La purificación por cromatografía flash proporciona un compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 1

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca con un rendimiento del 28 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 44 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 23 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3,3-dimetil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

2'-(4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 52 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 389,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 55 % a partir de 2'-amino-1,3-

dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 4-metil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6

5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

En un matraz en forma de pera de 5 ml se combinaron 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (50 mg, 1.0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,2 mg, 0,050 eq) con tetrahidrofurano (1 ml) para dar una suspensión marrón. Se añadió dimetilcinc 2 M en tolueno (0,054 ml, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en 2 ml de solución de carbonato de sodio al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash produciendo el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 65 %. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7

6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

En un vial de microondas de 5 ml se combinaron 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (50 mg, 1,0 eq) y ácido metilborónico (11 mg, 1,5 eq) con tolueno (0,5 ml) para dar una suspensión marrón. Se añadieron acetato de paladio(II) (0,53 mg, 0,02 eq), fosfato de potasio monohidrato (55 mg, 2,0 eq) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,9 mg, 0,04 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en 2 ml de disolución de carbonato de sodio al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash produciendo el compuesto del título con un rendimiento del 8 %. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 8

5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 25 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 419 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

A una solución de 5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,013 g, 0,031 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,093 ml, 0,093 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El baño de hielo seco/acetona se retiró y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió tribromuro de boro adicional 1 M en diclorometano (0,093 ml, 0,093 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo y se repartió entre diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 5 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por RP-HPLC preparativa en una columna Gemini NX 3u de 50 x 4,6 mm con metanol/agua como eluyente dio el compuesto del título (0,005 g, 40 %) como un sólido blanquecino. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 74 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 419 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11**6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

5 A una suspensión de 6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (60 mg, 1,0 eq) en diclorometano (0,72 ml) a 0-5 °C se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,43 ml, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h, luego a 22 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó durante 15 minutos, luego se añadió diclorometano. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El compuesto del título se obtuvo después de la purificación por cromatografía flash como un sólido blanco con un rendimiento del 26 %. MS m/e: 406 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12**5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 53 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 5,6-dimetoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 449 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13**5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

25 A una solución de 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,22 g, 0,48 mmol) en diclorometano (2,4 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,4 ml, 1,4 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo/agua a 0-5 °C y se agitó durante 5 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por RP-HPLC preparativa en una columna Gemini NX 3u de 50 x 4,6 mm con metanol/agua como eluyente dio el compuesto del título (0,007 g, 3 %) como un sólido rojo. MS m/e: 421 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14**4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

40 El compuesto del título se obtuvo como una goma blanca con un rendimiento del 19 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 4-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 407 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15**5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

50 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 17 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 5-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 407 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16**7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

60 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 51 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 407 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

65

6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

5 El compuesto del título se obtuvo como una espuma marrón con un rendimiento del 47 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 423 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

10 **5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

15 El compuesto del título se obtuvo como una espuma marrón claro con un rendimiento del 20 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 5-bromo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 469 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

20 **(-)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

y

Ejemplo 20

25 **(+)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

30 Los compuestos del título se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento general XXI a partir de 2'-amino-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] después de la separación por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con *n*-heptano/etanol como eluyente. Los compuestos se citan en orden de elución:

35 **(-)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona:** sólido blanquecino, rendimiento del 7 %. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

(+)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona: sólido amarillo claro, rendimiento del 8 %. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

40 **5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

45 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 62 % a partir de 2'-amino-5-metil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 389 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22

50 **1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

55 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 74 % a partir de 2'-amino-5-metil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y clorhidrato de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona usando trietilamina de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23

60 **(+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

y

Ejemplo 24

65 **(-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-**

piperidin]3-ona

5 (+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y (-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona se obtuvieron a partir de 1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona por separación por HPLC quiral en columna Lux Amylose con *n*-heptano/etanol como eluyente.

10 (+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,050 g, 27 %) se obtuvo como un sólido blanco. MS m/e: 403,5 ([M+H]⁺). [α]_D = +23,10 (c = 1,000, CHCl₃, 20 °C).

(-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,049 g, 26 %) se obtuvo como un sólido blanco. MS m/e: 403,5 ([M+H]⁺). [α]_D = -21,00 (c = 1,000, CHCl₃, 20 °C).

Ejemplo 25**5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 38 % a partir de 2'-amino-5,6-dimetil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

25 **1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 12 % a partir de 2'-amino-5,6-dimetil-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y clorhidrato de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona usando trietilamina de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 417 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

35 **1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 48 % a partir de 2'-amino-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 419 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28

45 **1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

50 A una solución de 1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,27 g, 0,65 mmol) en diclorometano (6,5 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,9 ml, 1,9 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (1 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo caliente (6 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,23 g, 90 %) como un sólido blanquecino. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29

60 **2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

65 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 48 % a partir de 5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona y trimetilsililacetileno usando cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXII. MS m/e: 447 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30**5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se combinaron 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (30 mg, 1,0 eq) y dietil eterato de trifluoruro de boro (1,90 g, 200 eq) para dar una solución amarilla. Se añadieron acetato mercúrico (2,1 mg, 0,1 eq) y tetraacetato de plomo (36 mg, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del título se obtuvo tras cromatografía flash como un sólido marrón claro con un rendimiento del 80 %. MS m/e: 393 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31**5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

En un matraz de fondo redondo de 5 ml se combinaron 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (45 mg, 1,0 eq) e hipoclorito de *terc*-butilo (16 mg, 1,5 eq) con diclorometano (1 ml) para dar una solución amarillo claro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y, a continuación, se concentró a vacío. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro después de la purificación por HPLC con un rendimiento del 18 %. MS m/e: 410 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32**1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 5 % a partir de 2'-amino-5,6-dimetoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 449 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33**1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

A una suspensión de 1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (0,064 g, 1,0 eq) en diclorometano (0,72 ml) a 0-5 °C se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,43 ml, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó durante 15 minutos, luego se añadió diclorometano. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El compuesto del título se obtuvo por cromatografía flash como un sólido marrón claro con un rendimiento del 13 %. 421 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34**5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 10 % a partir de 2'-amino-5,6-difluoro-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 411 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35**1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 5 % a partir de 2'-amino-5,6-difluoro-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y clorhidrato de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona usando trietilamina de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 425 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36**2'-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 4 % de acuerdo con el procedimiento general XXI a partir de clorhidrato de 5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina] y 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona usando la base de Huenig. MS m/e: 376,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37**2'-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 25 % de acuerdo con el procedimiento general XXI a partir de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] y 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona. MS m/e: 376 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38**2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 25 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 5,5-dimetil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39**2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 23 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40**2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 47 % a partir de 2'-amino-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 434 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41**2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

50 A una solución de 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (0,27 g, 0,62 mmol) en diclorometano (6,2 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,9 ml, 1,9 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (1 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo caliente (6 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,24 g, 93 %) como un sólido blanquecino. MS m/e: 420 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42**2'-(2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

65 El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca con un rendimiento del 49 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina] de acuerdo

con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 43

5 **2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona**

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 46 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

15 **2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 46 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

25 **3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona**

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 28 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

35 **2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 56 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 391 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

45 **6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona**

50 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón con un rendimiento del 16 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-metil-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

55 **2'-(2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

60 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 41 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y diclorhidrato de 2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] usando la base de Huenig de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

65 **2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 16 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 2-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

2'-(6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 16 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 391 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

10 **6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona**

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 15 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 6-metil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ejemplo 52

20 **2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 27 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 53

30 **3'-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-7-ona**

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 54 % a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3-metil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ejemplo 54

40 **6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona**

Ejemplo 55

45 **4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona**

Los compuestos del título se obtuvieron a partir de 2'-amino-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y una mezcla de 6-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona y 4-cloro-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. La purificación por HPLC produjo:

50 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona: sólido marrón claro, rendimiento del 12 %. MS m/e: 424 ([M+H]⁺).

55 4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona: sólido marrón claro, rendimiento del 1 %. MS m/e: 424 ([M+H]⁺).

Ejemplo 56

60 **2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 4 % a partir de 2-(4-oxo-5-(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-4,5-dihidrooxazol-5-il)acetronitrilo y etino usando dicarbonilo de ciclopentadienilcobalto como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXIII. MS m/e: 376 ([M+H]⁺).

65 **Ejemplo 57**

3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 54 % a partir de 5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona y 2-cloroacetnitrilo usando cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXII. MS m/e: 424 ([M+H]⁺).

Ejemplo 58**3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se combinaron 3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (0,03 g, 1 eq) y acetato de sodio (0,015 g, 2,5 eq) con metanol (3 ml) para dar una suspensión marrón claro. Se añadió paladio al 10 % en carbón vegetal (0,023 g, 0,3 eq). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, y se continuó la agitación durante 1 h en una atmósfera de 1 bar de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró a vacío. El compuesto del título se obtuvo por cromatografía flash como un sólido marrón claro con un rendimiento del 44 %. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 59**3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 28 % a partir de 5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona y 2-fluoroacetnitrilo usando cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXII. MS m/e: 408 ([M+H]⁺).

Ejemplo 60**3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 85 % a partir de 5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona y 2,2-difluoroacetnitrilo usando cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXII. MS m/e: 426 ([M+H]⁺).

Ejemplo 61**2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 1 % a partir de 5,5-di(prop-2-inil)-2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)oxazol-4(5H)-ona y 2,2,2-trifluoroacetnitrilo usando cloro(pentametil-ciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio(II) como catalizador de acuerdo con el procedimiento general XXII. MS m/e: 444 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62**2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 3% a partir de 2'-amino-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63**1'-(4-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 3 % a partir de 2'-amino-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo

con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

5 **2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 9 % a partir de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y 2'-amino-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-oxazol]-4'-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 388 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 65

15 **1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 37 % a partir de 2'-amino-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

15

20 Ejemplo 66

1'-[4-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero A

25 y

Ejemplo 67

30 **1'-[4-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero B**

1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero A y 1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero B se obtuvieron a partir de 1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona por separación por HPLC quiral en una columna Reprosil Chiral-NR con *n*-heptano/etanol como eluyente. Los compuestos se citan en orden de elución:

35

1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero A (0,011 g, 11 %) se obtuvo como un polvo blanquecino. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

40

1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero B (0,011 g, 11 %) se obtuvo como un polvo blanquecino. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

45 Ejemplo 68

2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 41 % a partir de 2'-amino-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-4'-ona y 7,7-dimetil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina] de acuerdo con el procedimiento general XXI. MS m/e: 434 ([M+H]⁺).

50

Ejemplo 69

55 **2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

A una solución de 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-2-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (0,066 g, 0,152 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,457 ml, 0,457 mmol) a 0-5 °C. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la agitación se continuó durante 5 minutos. El exceso de tribromuro de boro se inactivó con metanol (0,25 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 25 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cristalización en acetato de etilo (1 ml) dio el compuesto del título (0,041 g, 64 %) como un sólido blanquecino. MS m/e: 420

60

65

([M+H]⁺).

Ejemplo 70

5 **2'-(7,7-dimetil-1-óxido-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

10 A una mezcla de 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (0,300 g, 0,744 mmol) en diclorometano (7,44 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,192 g, 1,12 mmol). La agitación se continuó durante 72 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (30 ml) y una solución saturada de bicarbonato (30 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de salmuera de 30 ml, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por RP-HPLC preparativa en una columna Gemini NX 3u de 50 x 4,6 mm con agua/acetonitrilo/trietilamina dio el compuesto del título (0,20 g, 65 %) como un sólido blanco. MS m/e: 420 ([M+H]⁺).

Ejemplo 71

20 **2'-(3-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

y

Ejemplo 72

25 **2'-(2-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

30 a) Acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-3-ilo y acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-2-ilo

35 Una solución de 2'-(7,7-dimetil-1-óxido-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona (0,140 g, 0,334 mol) y 2,4,6-trimetilpiridina (0,089 ml, 0,668 mmol) en anhídrido acético (3,15 ml, 33,4 mmol) se calentó a 140 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato (75 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una porción de 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por RP-HPLC preparativa en una columna Gemini 5 um C18 de 100 x 30 mm con agua/acetonitrilo/ácido fórmico dio acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-3-ilo y acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-2-ilo.

45 Se obtuvo acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-3-ilo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 6 %. MS m/e: 462 ([M+H]⁺).

Se obtuvo acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-2-ilo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 10 %. MS m/e: 462 ([M+H]⁺).

50 b) **2'-(3-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

55 A una solución de acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-3-ilo (0,010 g, 0,0217 mmol) en metanol (1 ml) se añadió solución de metóxido de sodio 5,4 M en metanol (0,000401 ml, 2,17 mmol, 0,0999 eq). La agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,009 g, 99 %) como un sólido blanquecino. MS m/e: 420 ([M+H]⁺).

60 c) **2'-(2-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona**

65 A una solución de acetato de 7,7-dimetil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-2-ilo (0,015 g, 0,0325 mmol) en metanol (1 ml) se añadió metóxido de sodio (0,000602 ml, 0,00325 mmol). La agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano

(20 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,012 g, 88 %). MS m/e: 420 ($[M+H]^+$).

5

- ¹ Robben, *et al.* (2006). *Am J Physiol Renal Physiol.* **291**, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"
- 5 ² Neumann (2008). *J Neuroendocrinol.* **20**, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"
- ³ Ebner, *et al.* (2002). *Eur J Neurosci.* **15**, 384-8, "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"
- 10 ⁴ Kendler, *et al.* (2003). *Arch Gen Psychiatry.* **60**, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety"
- ⁵ Regier, *et al.* (1998). *Br J Psychiatry Suppl.* 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"
- 15 ⁶ Bielsky, *et al.* (2004). *Neuropsychopharmacology.* **29**, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"
- ⁷ Landgraf, *et al.* (1995). *Regul Pept.* **59**, 229-39., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats"
- 20 ⁸ Yirmiya, *et al.* (2006). **11**, 488-94, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"
- ⁹ Thompson, *et al.* (2004). *Psychoneuroendocrinology.* **29**, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication"
- 25 ¹⁰ Raskind, *et al.* (1987). *Biol Psychiatry.* **22**, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients"
- 30 ¹¹ Altemus, *et al.* (1992). *Arch Gen Psychiatry.* **49**, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder"
- ¹² *Genes, Brain and Behavior* (2011) 10: 228-235
- 35 ¹³ *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 231-234 (2009)
- ¹⁴ Kalsbeek, A., E. Fliers, M. A. Hofman, D. F. Swaab y R. M. Buijs. 2010. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock.
- 40 ¹⁵ Schwartz, W. J., R. J. Coleman y S. M. Reppert. 1983. A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 263: 105-12
- ¹⁶ Groblewski, T. A., A. A. Nunez y R. M. Gold. 1981. Circadian rhythms in vasopressin deficient rats. *Brain Res Bull* 6: 125-30
- 45 ¹⁷ Albers, H. E., C. F. Ferris, S. E. Leeman y B. D. Goldman. 1984. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science* 223: 833-5
- 50 ¹⁸ Yoshiaki Yamaguchi, Tom Suzuki, Yasutaka Mizoro, Hiroshi Kori, Kazuki Okada, Yulin Chen, Jean-Michel Fustin, Fumiyoshi Yamazaki, Naoki Mizuguchi, Jing Zhang, Xin Dong, Gozoh Tsujimoto, Yasushi Okuno, Masao Doi, Hitoshi Okamura. Mice Genetically Deficient in Vasopressin Via and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. (2013) *Science*, 342: 85-90
- 55 ¹⁹ *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)

en el que solamente uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;

R^1 cada uno por separado se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

5 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

10 o R^2 y R^3 juntos son =O;

Y^1 es C-H o N;

15 Y^2 es C- R^4 o N;

Y^3 es C- R^4 o N;

Y^4 es C-H o N;

20 en el que solamente uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es N;

R^4 cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

25 m es 1; y

n es 1.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

30 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno CH;

R^2 y R^3 son cada uno H;

35 m y n son cada uno 1;

Y^1 e Y^4 son cada uno CH; e

Y^2 e Y^3 son cada uno CF.

40 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

X^1 , X^2 y X^3 son cada uno CH y X^4 es N;

45 R^2 y R^3 son cada uno alquilo C_{1-6} ;

m y n son cada uno 1; e

Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son cada uno CH.

50 5. Un intermediario de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X^1 es C- R^1 ;

55 X^2 es C- R^1 ;

X^3 es C- R^1 ;

X^4 es NO;

60 R^1 cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

65 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

o R² y R³ juntos son =O;

Y¹ es C-R⁴ o N;

5 Y² es C-R⁴ o N;

Y³ es C-R⁴ o N;

Y⁴ es C-R⁴ o N;

10 en el que solamente uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N;

R⁴ cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y Si(alquilo C₁₋₆)₃;

15 m es 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1;

20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un intermediario de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

X¹, X² y X³ son cada uno CH y X⁴ es NO;

25 R² y R³ son cada uno alquilo C₁₋₆;

m y n son cada uno 1; e

30 Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son cada uno CH.

7. Un intermediario de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

X¹, X² y X³ son cada uno CH y X⁴ es NO;

35 R² y R³ son cada uno H;

m y n son cada uno 1; e

40 Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son cada uno CH.

8. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo que consiste en:

45 (1R)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

(1S)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

50 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

55 1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

60 1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

65 1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5 1'-(5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-[(2R)-4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 10 1'-[(2R)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-[(2S)-4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 15 1'-[(2S)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 2'-[1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[2-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 2'-[2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 40 2'-[3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[3-hidroxi-7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 45 2'-[3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 50 2'-[5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 55 2'-[6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 2'-[7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-[7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 65 2'-[7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il]-4-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-

- [1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-4-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5 2'-(7,7-dimetil-1-óxido-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 15 2'-espiro[5H-furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]-1'-ilespiro[indano-2,5'-oxazol]-4'-ona,
- 2'-espiro[7H-furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidina]-1'-ilespiro[indano-2,5'-oxazol]-4'-ona,
- 20 3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 30 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 40 4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 45 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 50 5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 55 5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 60 5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 65 5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 10 6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 15 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona, y
- 20 7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona.
9. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 (+)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- (-)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(4'-oxo-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 35 1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 40 1'-(5,6-dimetoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5,6-dimetil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 45 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 50 1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero A,
- 55 1'-[4'-oxo-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona enantiómero B,
- (-)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 60 (+)-1'-[5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 65 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,

- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluorometil)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-espiro[naftaleno-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-espiro[naftaleno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(2-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 15 2'-(2-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(4-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 2'-(6-metil-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 35 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 40 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 2-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 45 2'-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 50 3-(clorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-(difluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 55 3-(fluorometil)-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 60 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 65 3-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-espiro[ciclopenta[c]piridina-6,5'-

- [1,3]oxazol]-4'-ona,
- 4-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 5 4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 4-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 10 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 15 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-cloro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 25 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-fluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 30 5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 35 5-metil-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-cloro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 40 6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 45 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona,
- 50 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piperidin]-3-ona, y
- 7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona.
- 55 10. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado del grupo que consiste en:
- 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 60 1'-(5,6-difluoro-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 1'-(5,6-dihidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 65 1'-(5-hidroxi-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

- 1'-[(2R)-5-metil-4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 10 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 15 2'-(6-metil-1'H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 20 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroxi-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-ona,
- 25 3-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-7-ona,
- 5,6-difluoro-2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 30 5,6-dihidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 35 5-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- y
- 40 6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1-ona.
11. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 2'-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 1'-(4'-oxo-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,
- 50 2'-(6-metil-1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- 2'-(3-metil-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona,
- y
- 55 2'-(3-metil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona.
12. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que es 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-espiro[indeno-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-ona.
- 60 13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa que actúa periféricamente y centralmente en las condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en particular, *jet-lag*
- 65

(desfase horario).

- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.