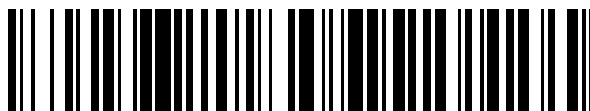


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 870**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/20** (2006.01) **C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/JP2012/056066**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12121361**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12755073 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2684880**

54 Título: **Derivado de dispiropirrolidina**

30 Prioridad:

**10.03.2011 JP 2011052687**  
**13.10.2011 US 201161546805 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2018**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)**  
**3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SUGIMOTO, YUUICHI;**  
**UOTO, KOUICHI;**  
**MIYAZAKI, MASAKI;**  
**SETOGUCHI, MASAKI;**  
**TANIGUCHI, TORU;**  
**YOSHIDA, KEISUKE;**  
**YAMAGUCHI, AKITAKE;**  
**YOSHIDA, SHOKO y**  
**WAKABAYASHI, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 666 870 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**

Derivado de dispiropirrolidina

**[Campo técnico]**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de dispiropirrolidina que tiene actividad antitumoral a través de la inhibición de la doble minuto 2 murina (Mdm2, por las siglas del inglés *murine double minute 2*), o a una sal del mismo.

**Técnica anterior**

10 p53 se conoce como un factor importante para inhibir la canceración de las células. p53 es un factor de transcripción que induce la expresión de genes implicados en el ciclo celular y la apoptosis celular en respuesta a diversas tensiones. Se cree que p53 inhibe la canceración de células mediante una función reguladora de la transcripción de las mismas. De hecho, la delección o mutación del gen p53 se observa en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer humano.

15 Entretanto, la sobreexpresión de la doble minuto 2 murina (Mdm2), un tipo de ubiquitina ligasa E3, se conoce como un factor para la canceración de células que se canceran a pesar de la presencia de p53 normal. Mdm2 es una proteína cuya expresión está inducida por p53. Mdm2 regula negativamente p53 mediando la degradación de p53 uniéndose al dominio de actividad de transcripción de p53 para disminuir la actividad de transcripción de p53, exportando a p53 fuera del núcleo, y actuando adicionalmente como una ligasa de ubiquitinación contra p53. Por lo tanto, se piensa que la inactivación de las funciones y la degradación de p53 se promueve en células en las que Mdm2 está sobreexpresada, dando como resultado la canceración (documento de no patente 1).

20 Prestando atención a dichas funciones de Mdm2, se han intentado muchos enfoques utilizando, como agentes antitumorales candidatos, sustancias que inhiben la supresión de las funciones de p53 por Mdm2. Se han comunicado ejemplos de inhibidores de Mdm2 que se dirigen al sitio de unión Mdm2-p53, que incluyen derivados de espirooxindol (documentos de patente 1-15, documentos de no patente 1-3), derivados de indol (documento de patente 16), derivados de pirrolidin-2-carboxamida (documento de patente 17), derivados de pirrolidinona (documento de patente 18) y derivados de isoindolinona (documento de patente 19, documento de no patente 4).

Lista de citas

**[Documentos de patente]**

30 Documento de patente 1: WO2006/091646  
Documento de patente 2: WO2006/136606  
Documento de patente 3: WO2007/104664  
Documento de patente 4: WO2007/104714  
Documento de patente 5: WO2008/034736  
Documento de patente 6: WO2008/036168  
Documento de patente 7: WO2008/055812  
35 Documento de patente 8: WO2008/141917  
Documento de patente 9: WO2008/141975  
Documento de patente 10: WO2009/077357  
Documento de patente 11: WO2009/080488  
Documento de patente 12: WO2010/084097  
40 Documento de patente 13: WO2010/091979  
Documento de patente 14: WO2010/094622  
Documento de patente 15: WO2010/121995  
Documento de patente 16: WO2008/119741  
Documento de patente 17: WO2010/031713  
45 Documento de patente 18: WO2010/028862  
Documento de patente 19: WO2006/024837

**[Documentos de no patente]**

50 Documento de no patente 1: J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 10130-10131  
Documento de no patente 2: J. Med. Chem., 2006, 49, 3432-3435  
Documento de no patente 3: J. Med. Chem., 2009, 52, 7970-7973  
Documento de no patente 4: J. Med. Chem., 2006, 49, 6209-6221

**[Resumen de la invención]**

[Problema a resolver mediante la invención]

La presente invención proporciona un nuevo compuesto inhibidor de Mdm2. Además, la presente invención

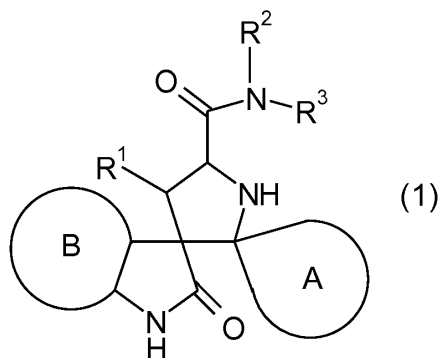
proporciona un agente antitumoral que contiene el compuesto inhibidor de Mdm2.

[Medios para resolver el problema]

5 Como resultado de intensos estudios, los presentes inventores han descubierto que un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula general (1), o una sal del mismo, tiene una fuerte actividad inhibidora de Mdm2 y lleva a cabo la presente invención.

De manera más específica, la presente invención proporciona:

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo:



en el que

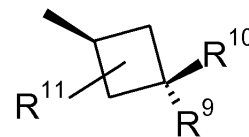
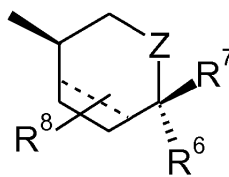
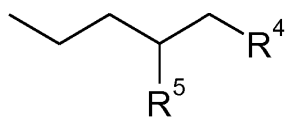
10 el anillo A representa un anillo hidrocarburo saturado espiroenlazado de 4 a 6 miembros seleccionado del grupo 1 o un anillo heterocíclico saturado espiroenlazado de 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1;

15 el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2, un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2 o un anillo de pirimidina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2;

20  $R^1$  representa un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$  que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 o un grupo cicloalqueno  $C_3-C_6$  que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3;

$R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno; y

$R^3$  representa un grupo representado por las siguientes fórmulas generales (2), (3) o (4):



en el que, en la fórmula (2),

25  $R^4$  y  $R^5$  representa cada uno independientemente un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  o  $R^4$  y  $R^5$  junto con los átomos de carbono a los que los grupos  $R^4$  y  $R^5$  están unidos respectivamente pueden formar un anillo hidrocarburo saturado de 4 a 6 miembros; en la fórmula (3),

30 la línea discontinua en la estructura del anillo indica que el enlace puede ser un doble enlace,  $R^6$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o  $-NR'R''$ , en el que

35 cada uno de  $R'$  y  $R''$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o

un átomo de hidrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo,

R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un anillo hidrocarburo de 4 a 6 miembros espiroenlazado o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno,

R<sup>8</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

Z representa CH<sub>2</sub>, NH o un átomo de oxígeno; y en la fórmula (4),

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o -NR'R", en el que

cada uno de R' y R" representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos pueden formar un anillo hidrocarburo espiroenlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno y R<sup>11</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>:

Grupo 1: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo ciano,

Grupo 2: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

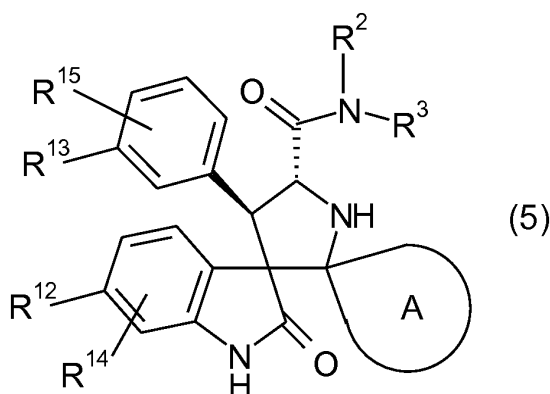
Grupo 3: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, -OR', -NR'R", -COOR' y -CONHR', en los que cada uno de R' y R" independientemente representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo,

Grupo 4: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbamoilo, un grupo morfolino, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR'R", en el que

cada uno de R' y R" representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo oxo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo y

Grupo 5: un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo tetrahidropirranilo.

[2] Un compuesto de acuerdo con [1] representado por la fórmula general (5) o una sal del mismo:



en el que, en la fórmula (5),

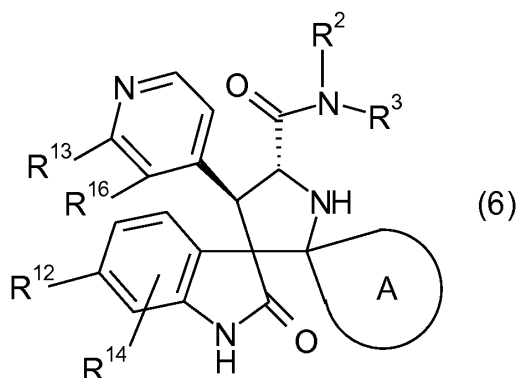
el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en [1];

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano;

R<sup>14</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y

R<sup>15</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 (que significa lo mismo que el grupo 3 en [1]).

[3] Un compuesto de acuerdo con [1] representado por la fórmula general (6) o una sal del mismo:



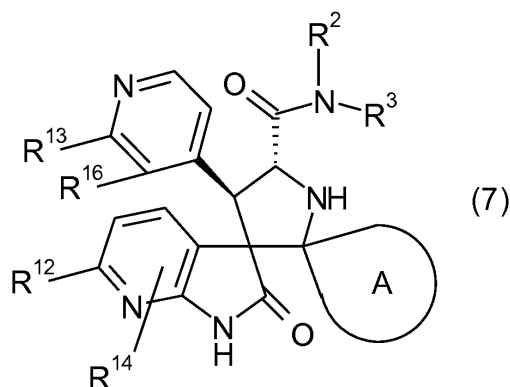
en el que, en la fórmula (6),

el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en [1];

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y R<sup>14</sup> está ausente o

representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano.

[4] Un compuesto de acuerdo con [1] representado por la fórmula general (7) o una sal del mismo:

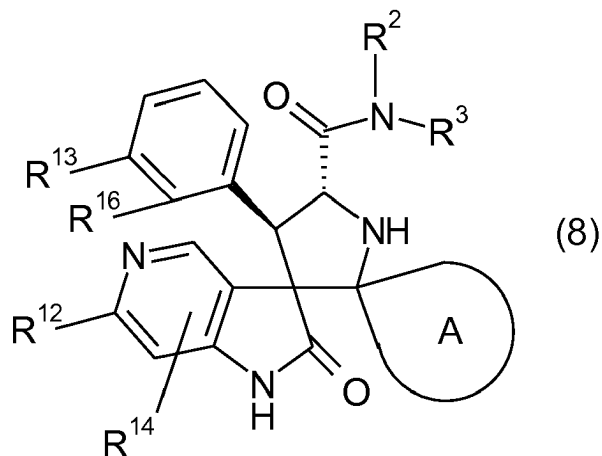


en el que, en la fórmula (7),

el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en [1];  
 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que  
 puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y R<sup>14</sup> está ausente o  
 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que  
 puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano.

5

[5] Un compuesto de acuerdo con [1] representado por la fórmula general (8) o una sal del mismo:

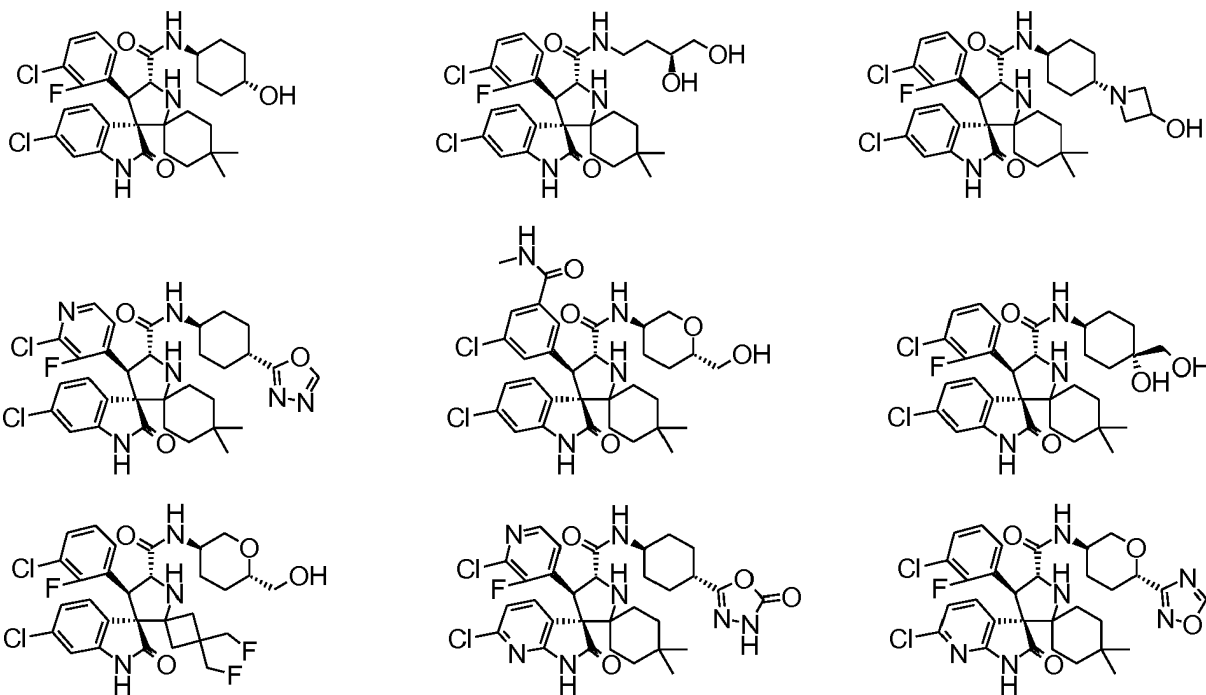


en el que, en la fórmula (8),

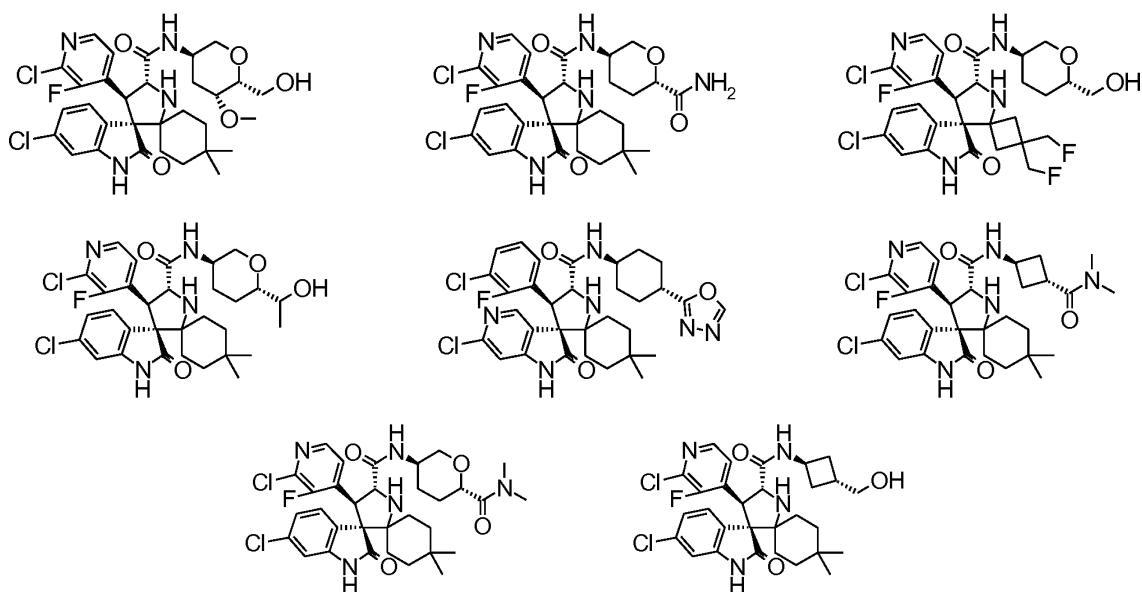
el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en [1];  
 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que  
 puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y R<sup>14</sup> está ausente o  
 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que  
 puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano.

10

[6] Un compuesto seleccionado del siguiente grupo o una sal del mismo:



15



- [7] Clorhidrato de (3'R, 4'S, 5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [8] Sulfato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [9] Metanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [10] Etanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [11] Bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [12] P-toluenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [13] Bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R, 6S)-6-[1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- [14] Un inhibidor de Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [15] Un inhibidor de ubiquitina ligasa Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [16] Un inhibidor de la unión de p53-Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [17] Un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [18] Un inhibidor de la degradación de p53 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [19] Un medicamento que, como principio activo, comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [20] Un agente contra el cáncer que, como principio activo, comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [21] Un agente contra el cáncer de acuerdo con [20], en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma o sarcoma.
- [22] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13] y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [23] Un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13].
- [24] Un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer de acuerdo con [23], en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma o sarcoma.
- [25] Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13] para la fabricación de un medicamento.

[26] Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [13] para la fabricación de un agente contra el cáncer.

**Ventajas de la invención**

5 La presente invención proporciona un nuevo derivado de espiroprolinamida representado por la fórmula (1) anterior, que tiene actividad inhibidora de Mdm2. Dicho nuevo compuesto es útil como agente antitumoral.

**Descripción de las realizaciones**

10 En la presente invención, "Mdm2" significa una proteína codificada por el gen doble minuto 2 murino. "Mdm2" incluye proteínas Mdm2 codificadas por un gen Mdm2 de longitud completa, proteínas Mdm2 codificadas por genes Mdm2 mutados (incluidos los mutantes de delección, mutantes de sustitución y mutantes de adición), y etcétera. En la presente invención, "Mdm2" también incluye homólogos procedentes de diversas especies animales, tales como, por ejemplo, el homólogo Mdm2 humano (HDM2).

En la presente invención, "p53" significa una proteína codificada por el gen p53. "p53" significa la proteína p53 codificada por un gen p53 de longitud completa o una proteína p53 que tiene una mutación (incluidas las mutaciones por delección, sustitución y adición), pero que funciona normalmente.

15 En la presente invención, "Inhibidor de Mdm2" significa un factor que restablece las funciones de p53 suprimidas por Mdm2 actuando sobre Mdm2 o p53, o tanto sobre p53 como sobre Mdm2. Las funciones de p53 no están particularmente limitadas siempre que sean funciones que normalmente tenga p53. Como ejemplos de los mismos se incluyen la inhibición de la canceración de células induciendo la expresión de genes implicados en el ciclo celular o la apoptosis celular. Como ejemplos de inhibidores de Mdm2 se incluyen factores que inhiben la unión de Mdm2 con p53 (en lo sucesivo, inhibidores de la unión de p53-Mdm2) o factores que inhiben la ubiquitinación de p53 por Mdm2 (en lo sucesivo, inhibidores de ubiquitina ligasa Mdm2).

En la presente invención, "inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53" significa un factor que restablece las funciones de p53 como un factor de transcripción suprimido por Mdm2.

25 En la presente invención, "inhibidor de la degradación de p53" significa un factor que inhibe la degradación de p53 en proteasomas al inhibir la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

En la presente invención, los términos "tumor" y "cáncer" se usan indistintamente. Además, en la presente invención, tumor, tumor maligno, cáncer, neoplasma maligno, carcinoma, sarcoma, y similares, pueden denominarse en conjunto "tumor" o "cáncer."

30 En la presente invención, "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo y un grupo *terc*-butilo.

"Grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi.

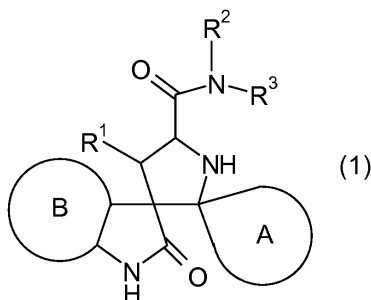
35 Los ejemplos de "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

"Grupo oxo" significa un grupo representado por "=O" a menos que se indique otra cosa.

"Grupo carbamoilo" también incluye un grupo carbamoilo cíclico.

En lo sucesivo, se explicará cada sustituyente en la fórmula (1).

40 En la siguiente fórmula general (1),





- 5 el anillo A representa un anillo hidrocarburo saturado espiroenlazado de 4 a 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1 anterior o un anillo heterocíclico saturado espiroenlazado de 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1 anterior. En este caso, "espiroenlazado" significa que el anillo A y el anillo de pirrolidina al que está unido el anillo A forman un anillo espiro, como se ilustra en, por ejemplo, los compuestos de los ejemplos.
- Un sustituyente unido al anillo A puede situarse en cualquier posición. Una pluralidad de sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y dos sustituyentes idénticos están unidos preferentemente a las posiciones 2 a 6.
- 10 El sustituyente o los sustituyentes son preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de flúor, aún más preferentemente dos grupos metilo, grupos etilo o grupos fluorometilo unidos a la posición 2 para el anillo A de 4 miembros, unidos a las posiciones 3 y 4 para el anillo A de 5 miembros o unidos a la posición 4 para el anillo A de 6 miembros.
- 15 El anillo heterocíclico saturado de 6 miembros representado por el anillo A es preferentemente dioxano o hexahidropirimidina. La posición 5 en estos anillos está unida preferentemente al anillo de pirrolidina en el compuesto de fórmula (1).
- El anillo es más preferentemente un anillo hidrocarburo de 4 o 6 miembros saturado.
- El anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2 anterior, un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2 anterior o un anillo de pirimidina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2 anterior.
- 20 Un sustituyente unido al anillo B puede situarse en cualquier posición. Una pluralidad de sustituyentes puede ser igual o diferente. Para el anillo de benceno, uno o dos sustituyentes se unen preferentemente a la posición 5 o 6. Para el anillo de piridina, un sustituyente se une preferentemente a la posición 6. Para el anillo de pirimidina, un sustituyente se une más preferentemente a la posición 2.
- 25 El sustituyente o los sustituyentes son preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo ciano o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo ciano, aún más preferentemente un átomo de halógeno. El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 30 R<sup>1</sup> representa un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 anterior, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 anterior, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 anterior o un grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 anterior.
- En este caso, los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo fluorenilo, un grupo antrilo y un grupo fenantrilo. Se prefiere en particular un grupo fenilo.
- 35 En este caso, los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo quinolilo, un grupo carbazolilo y un grupo dibenzofuranilo. En particular se prefieren un grupo piridilo y un grupo bencimidazolilo. La posición de unión del grupo heteroarilo al anillo de pirrolidina no está particularmente limitada y un grupo piridilo, por ejemplo, está más preferentemente unido en la posición 4.
- 40 En este caso, los ejemplos del grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Preferentemente el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, más preferentemente un grupo ciclohexilo.
- 45 En este caso, los ejemplos del grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> incluyen un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexenilo. Preferentemente el grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo, más preferentemente un grupo ciclohexenilo.
- El número y posición del sustituyente o los sustituyentes unidos al grupo arilo, el grupo heteroarilo, el grupo cicloalquilo y el grupo cicloalqueno no está limitado y una pluralidad de sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- 50 Los ejemplos de los tipos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, -OR', -NR'R'', -COOR' y -CONHR', en los que cada uno de R' y R'' independientemente representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres

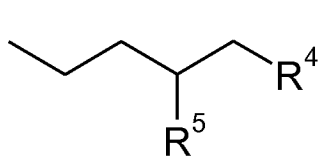
grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo.

- 5 En este caso, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno" en la frase "R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyente seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxilo y un grupo oxo" incluyen un grupo azetidínico, un grupo pirrolidínico, un grupo piperidínico, un grupo piperazínico, un grupo morfolínico, un grupo hexametilénico, un grupo homopiperazínico y un grupo homomorfolínico. Los ejemplos de sustituyentes preferidos incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, -NR'R", -CONHR' y un grupo ciano. Un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo amino, es más preferido -CONHR' en el que R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo ciano.

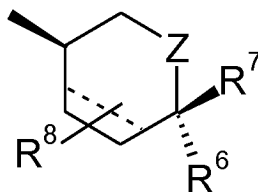
- 15 La posición de un sustituyente en el anillo no está particularmente limitada. Para un grupo fenilo y un grupo ciclohexilo, se prefiere en particular que un átomo de cloro esté unido a la posición 3 o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos a las posiciones 3 y 2, respectivamente. Para un grupo ciclohexenilo, la posición del doble enlace no está particularmente limitada. Se prefiere en particular que un átomo de cloro esté unido a la posición 3 con respecto a la posición de unión al anillo pirrolidina o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos a las posiciones 3 y 2, respectivamente. Para un grupo piridilo, se prefiere en particular que un átomo de cloro esté unido a la posición 2 o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos a las posiciones 2 y 3, respectivamente.

R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres átomos hidroxilo o un átomo de hidrógeno. Un sustituyente unido al grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es preferentemente un átomo de flúor o un grupo hidroxilo. Preferentemente R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y en particular se prefiere que sea un átomo de hidrógeno.

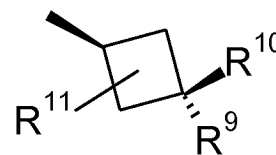
- 25 R<sup>3</sup> representa un grupo representado por las siguientes fórmulas generales (2), (3) o (4):



(2)



(3)



(4)

En la fórmula (2), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa cada uno independientemente un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos de carbono a los que los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos respectivamente pueden formar un anillo hidrocarburo de 4 a 6 miembros saturado.

- 30 Preferentemente, tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son un grupo hidroxilo o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos de carbono a los que los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos respectivamente forman un anillo hidrocarburo de 4 a 6 miembros saturado. Más preferentemente, tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son un grupo hidroxilo.

- 35 En la fórmula (3), la línea discontinua en la estructura del anillo indica que el enlace puede ser un doble enlace; R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4 anterior, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5 anterior, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo -NR'R", en el que

- 40 cada uno de R' y R" representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo;

- 45 R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un anillo hidrocarburo espiroenlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno (en el que "espiroenlazado" significa que un anillo

formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos y el anillo de 6 miembros que contiene Z forman un anillo espiro);

R<sup>8</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

Z representa CH<sub>2</sub>, NH o un átomo de oxígeno.

- 5 Cuando R<sup>6</sup> es un "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes", los ejemplos del o de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbamoilo, un grupo morfolino, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR'R". En este caso, cada uno de R' y R" representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo oxo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo. En este caso, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno" cuando "R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo" incluyen un grupo azetidino, un grupo pirrolidino y un grupo piperidino.

El "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes", representado por R<sup>6</sup>, es preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo hidroxietilo, un grupo 1-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 3,4-dihidroxibutilo, un grupo metoximetilo, un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo aminometilo, un grupo di-alquilaminometilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo (hidroxietil)aminometilo, un grupo alquilo(hidroxietil)aminometilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aminooxoetilo o un grupo di-alquilaminooxoetilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Cuando R<sup>6</sup> es un "grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes", los ejemplos del o de los sustituyentes incluyen un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo tetrahidropirano.

El "grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes", representado por R<sup>6</sup>, es preferentemente un grupo carbamoilo sin sustituir, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo metiletilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, un grupo ciclopropilcarbamoilo, un grupo 2-hidroxietilcarbamoilo, un grupo 2-metoxietilcarbamoilo, un grupo 2-metoxietil-alquilcarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo 2-fluoroetilcarbamoilo.

Cuando R<sup>6</sup> es un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo", los ejemplos del "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno" incluyen un grupo oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo y un grupo triazinilo. Se prefieren un grupo oxadiazolilo o un grupo triazolilo. Un grupo oxadiazolilo, por ejemplo, está unido preferentemente en la posición 2. La posición del sustituyente unido al "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno" no está particularmente limitada. Para un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, el sustituyente está situado en cualquier posición. Para un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, el sustituyente está sustituido preferentemente en la posición 5.

El "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo oxo o un grupo hidroxilo", representado por R<sup>6</sup>, es preferentemente un grupo oxadiazolilo sin sustituir, un grupo triazolilo o un grupo piridilo y se prefiere en particular un grupo oxadiazolilo.

Además, R<sup>6</sup> puede ser un grupo hidroxilo o -NR'R".

45 Cuando R<sup>6</sup> es "-NR'R'", cada uno de R' y R" representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo. En este caso, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno" cuando "R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R" están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo" incluyen un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo 2-oxopiperazino, un grupo morfolino, un grupo homopiperidino, un grupo homopiperazino y un grupo 1,4-oxazepano.

"-NR'R'" representado por R<sup>6</sup> forma preferentemente un grupo azetidino, un grupo piperazino o un grupo morfolino.

$R^6$  es preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo oxatiazolilo o un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en forma de un sustituyente, más preferentemente un grupo 1-hidroxietilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo carbamoilo sin sustituir.

- 5  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno.

Más preferentemente  $R^7$  es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, aún más preferentemente un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno.

- 10 Además,  $R^6$  y  $R^7$  juntos pueden formar un anillo hidrocarburo de 4 a 6 miembros espiroenlazado o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros espiroenlazado que contiene nitrógeno. Los ejemplos del anillo formado incluyen un anillo ciclobutano, un anillo ciclopentano, un anillo ciclohexano, un anillo azetidina, un anillo pirrolidina y un anillo tetrahidropirano. Es más preferido un anillo de ciclobutano o un anillo de azetidina.

$R^8$  es un sustituyente en el anillo de 6 miembros en la fórmula (3) y está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

- 15 La posición de  $R^8$  unido al anillo de 6 miembros en la fórmula (3) no está particularmente limitada siempre y cuando sea diferente de la posición a la que  $R^6$  y  $R^7$  se unen.

- 20 El número de sustituyentes no está limitado. Además, no es necesario que  $R^8$  esté presente. Preferentemente  $R^8$  es un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o un grupo metilo. Más preferentemente,  $R^8$  está ausente o un grupo  $R^8$  está presente. Aún más preferentemente,  $R^8$  está ausente o un grupo metoxi está unido en la misma configuración de posición que  $R^6$  en el átomo de carbono adyacente al átomo de carbono al cual se une  $R^6$ .

En la fórmula (4),

- 25  $R^9$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4 anterior, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5 anterior, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$  que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o  $-NR'R''$ , en el que cada uno de  $R'$  y  $R''$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno o  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo de nitrógeno al que  $R'$  y  $R''$  están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxilo.
- 30

$R^{10}$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o  $R^9$  y  $R^{10}$  juntos pueden formar un anillo hidrocarburo espiroenlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno y

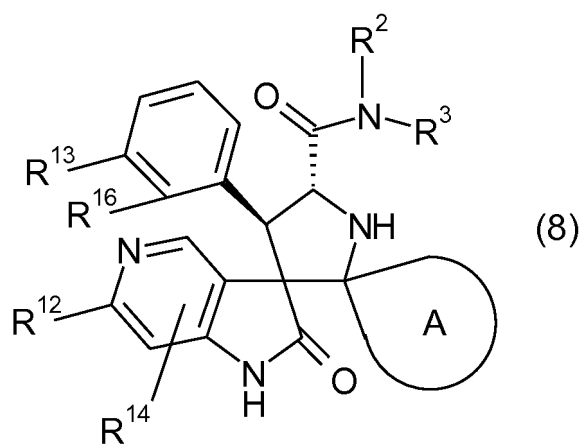
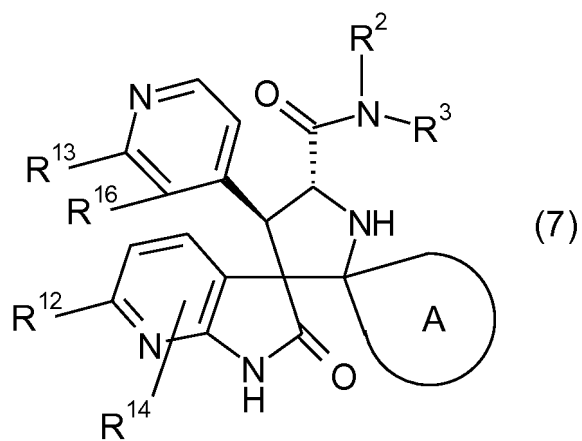
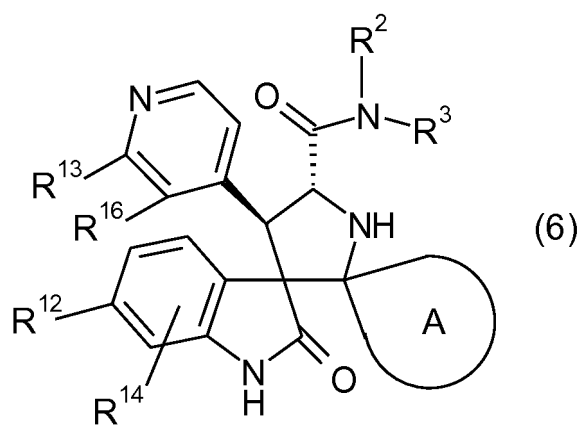
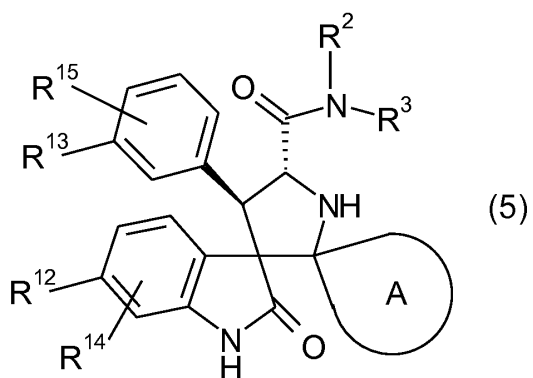
- 35  $R^{11}$  está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

$R^9$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente para  $R^6$  en la fórmula (3) y tiene también los mismos ejemplos preferidos.

- 40  $R^{10}$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente para  $R^7$  en la fórmula (3) y tiene también los mismos ejemplos preferidos.

- 45  $R^{11}$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente para  $R^8$  en la fórmula (3) y tiene también los mismos ejemplos preferidos. La expresión " $R^9$  y  $R^{10}$  juntos pueden formar un anillo hidrocarburo espiroenlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno" significa que  $R^9$  y  $R^{10}$  juntos forman una estructura de anillo y este anillo y el anillo ciclobutano al que se unen  $R^9$  y  $R^{10}$  forman un anillo espiro.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es más preferentemente un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (5) a (8) (en las fórmulas (5) a (8), el anillo A,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente y tienen también los mismos ejemplos preferidos):

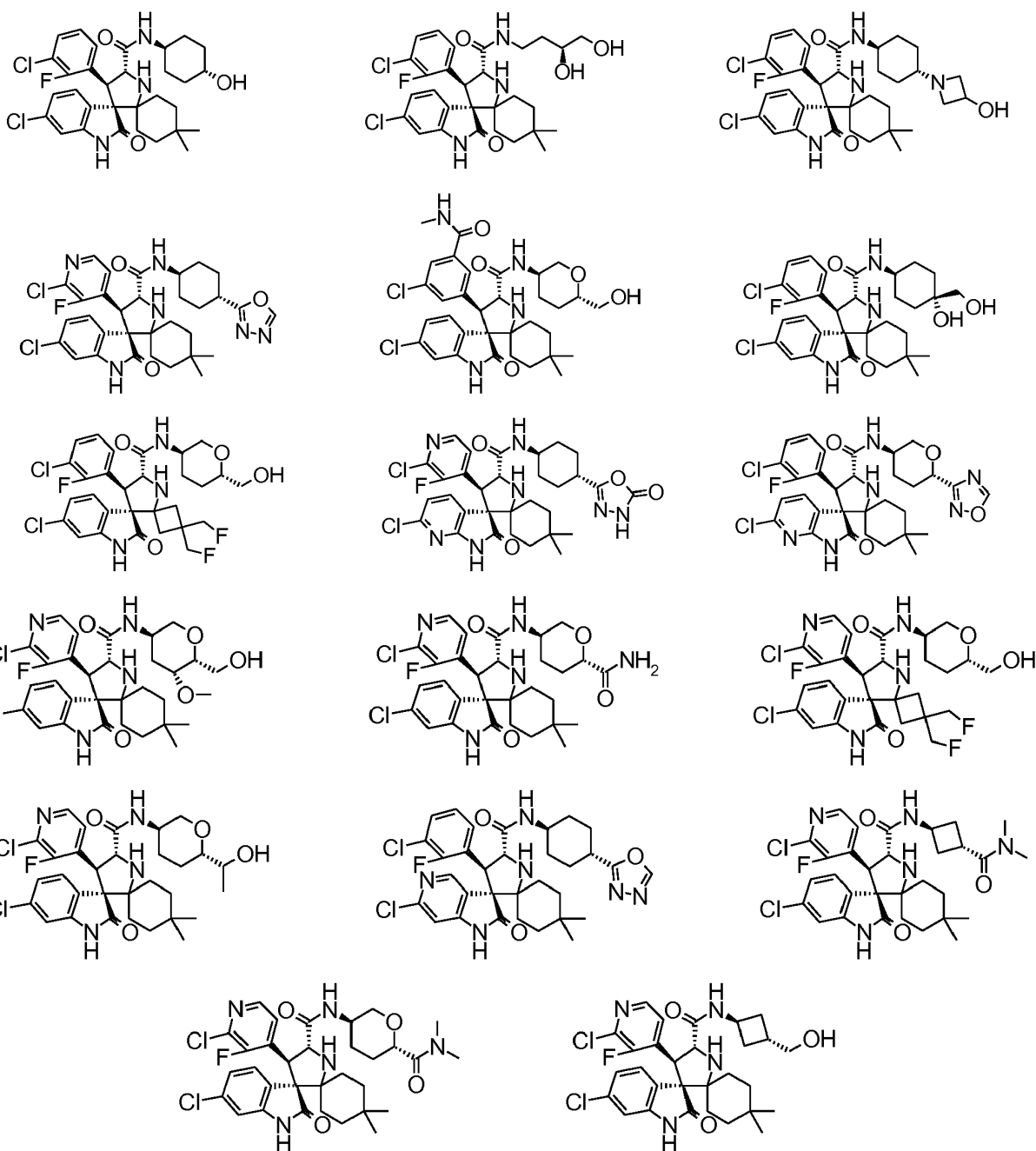


R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano y preferentemente son un átomo de halógeno o un grupo ciano, más preferentemente un átomo de halógeno, aún más preferentemente un átomo de cloro o un átomo de flúor.

5 R<sup>14</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano. Preferentemente, R<sup>14</sup> está ausente o R<sup>14</sup>, si está presente, es un átomo de flúor. La posición del sustituyente unido al anillo no está limitada.

R<sup>15</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 anterior. Más preferentemente, R<sup>15</sup> está ausente o R<sup>15</sup>, si está presente, es un átomo de halógeno, un grupo hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo amino, -CONHR' en el que R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo ciano.

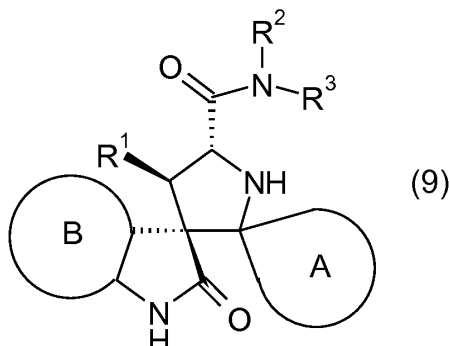
10 Más preferentemente el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:



Un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede tener estereoisómeros o isómeros ópticos debido a los átomos de carbono asimétricos y todos estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de

los mismos están incluidos en la presente invención.

En una realización de la presente invención, se prefiere un compuesto que tiene una configuración absoluta representada por la siguiente fórmula:



- 5 A partir de la técnica anterior, se sabe que en un compuesto que tiene una estructura de 6-oxo-2,7-diazaspiro [4.4] nonano-3-carboxamida, el esqueleto central de fórmula general (9), que no está sustituido o está monosustituido en la posición 2 en el anillo de pirrolidina, la escisión y reciclado en el enlace de carbono C2-C3 del anillo de pirrolidina se producen en un disolvente polar para facilitar la isomerización de la estructura del anillo espiro en la posición 3 (Helv. Chim. Acta, 1996, 79, 151-168, etc.). Los presentes inventores han descubierto que la introducción de la estructura de anillo espiro A en la posición 2 del anillo de pirrolidina puede impedir la progresión de esta isomerización. Los presentes inventores también han descubierto que el grupo compuesto que tiene una configuración absoluta representada por la fórmula general (9), es muy superior en cuanto a la capacidad para inhibir la unión de Mdm2-p53 a la informada en la técnica anterior. Además, los presentes inventores han obtenido co-cristales con proteína Mdm2 a partir de los compuestos de los Ejemplos 18, 38 y 70 de la presente solicitud, descritos más adelante, y han descubierto que estos compuestos se unen a la proteína Mdm2 de una manera diferente a la predicha *in silico* en los documentos de no patente 1 y 2.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, si se desea, cuando tiene un grupo básico tal como un grupo amino. Los ejemplos de dichas sales incluyen: halohidratos tales como clorhidratos y yodohidratos; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido málico, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos, tales como sal de ornitina, glutamato y aspartato. Se prefieren los halohidratos y las sales de ácidos orgánicos.

Habitualmente, el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar una sal de adición de base cuando tienen un grupo ácido, tal como un grupo carboxi. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir: sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales inorgánicas tales como sal de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de alquil éster de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de ciclohexilamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o la sal del mismo puede estar presente en forma libre o de solvato. El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o la sal del mismo puede estar presente en forma de hidrato, por ejemplo, absorbiendo humedad del aire. El solvato no está particularmente limitado siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Específicamente, el solvato es preferentemente un hidrato, un solvato de etanol, un solvato de 2-propanol o similar. Además, el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede estar en forma de N-óxido cuando contiene un átomo de nitrógeno. Estas formas de N-óxido y solvato están incluidas en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede tener diversos isómeros, tales como isómeros geométricos (por ejemplo, formas *cis* y *trans*), tautómeros e isómeros ópticos (por ejemplo, formas *d* y *l*), dependiendo de los tipos o combinaciones de sustituyentes. El compuesto de la presente invención también incluye todos estos isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción, a menos que se especifique lo contrario.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede contener un isótopo en una proporción no natural como uno o más átomos constituyentes. Los ejemplos de un isótopo incluyen deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Estos compuestos son útiles como un agente preventivo o terapéutico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de análisis) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un

agente para la obtención de imágenes de diagnóstico *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto representado por la fórmula general (1) están incluidas dentro del ámbito de la presente invención, independientemente de la presencia o ausencia de radiactividad.

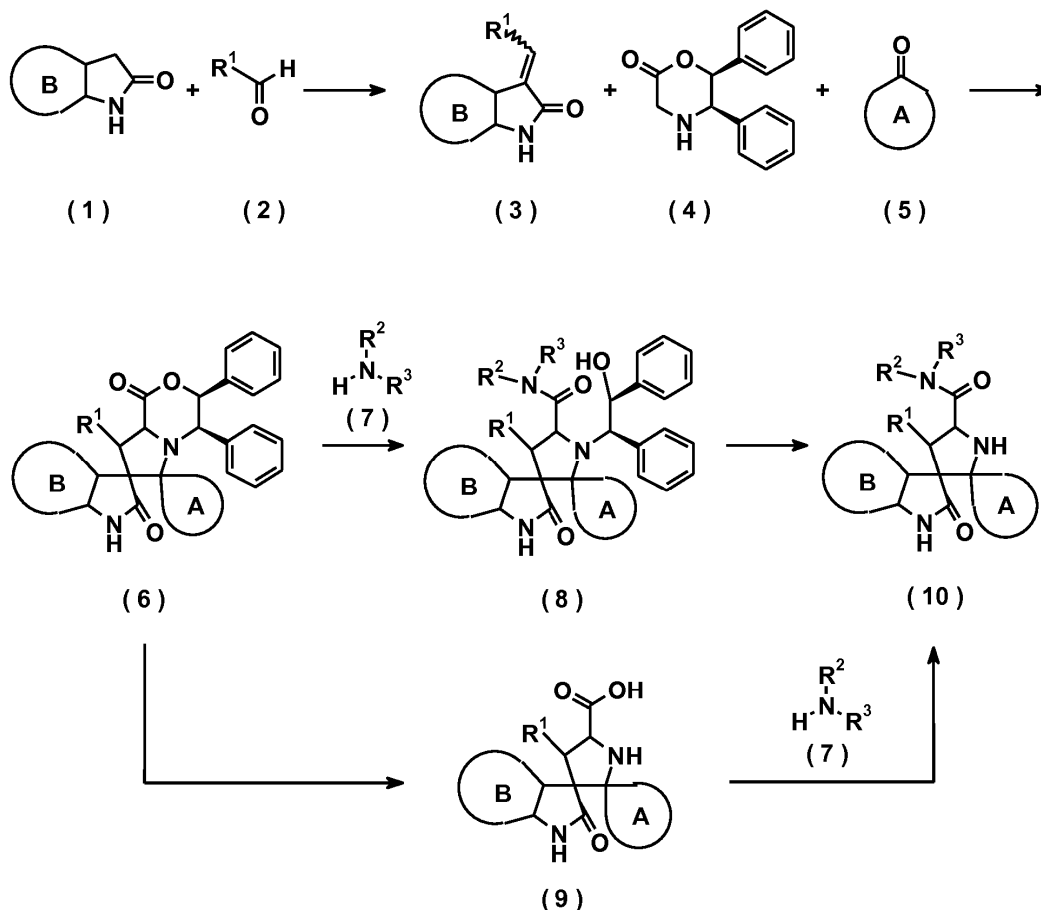
5 Además, se describe un compuesto que se convierte en el compuesto (1) como un principio activo en el producto farmacéutico debido a una reacción inducida por una enzima, un ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (1) a través de oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similar o un compuesto profármaco farmacéuticamente aceptable" que se convierte en el compuesto (1) a través de hidrólisis o similar inducido por ácido gástrico o similar.

10 Los ejemplos de un profármaco pueden incluir: compuestos en los que un grupo amino en el compuesto (1) está acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o *terc*-butilado); los compuestos en los que un grupo hidroxilo en el compuesto (1) está acilado, alquilado, fosforilado o boratado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); y compuestos en los que un grupo carboxi en el compuesto (1) está esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi está esterificado con etilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxicarboniloxietilo, amidado o metilamidado).

15 Puede producirse un profármaco del compuesto a partir del compuesto (1) de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica. Además, un profármaco del compuesto también incluye los convertidos en el compuesto (1) en condiciones fisiológicas tal como se describe en "Development of Pharmaceutical Products", vol. 7, Molecule Design, págs. 163-198, Hirokawa-Shoten Ltd. (1990).

20 A continuación, se explicará un procedimiento representativo para producir un compuesto representado por la fórmula general (1). Puede producirse un compuesto de la presente invención por diversos procedimientos de producción y los siguientes procedimientos de producción son ilustrativos y no deben interpretarse de ninguna manera limitativa. Las reacciones mostradas a continuación pueden llevarse a cabo protegiendo los sustituyentes con grupos protectores apropiados, si fuera necesario y los tipos de grupos protectores no están particularmente limitados.

[Procedimiento de producción 1]





en el que el anillo A, el anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

#### Síntesis del compuesto (3)

5 Puede obtenerse un compuesto (3) sometiendo un compuesto de oxindol (1) y un compuesto de aldehído (2) a una reacción de deshidratación mediante tratamiento con una base orgánica tal como pirrolidina, piperidina o diisobutiletilamina como catalizador. En este caso, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes inferiores tales como metanol y etanol y disolventes mixtos en los que cualquiera de estos disolventes está mezclado con agua en una relación arbitraria. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y los ejemplos de la misma incluyen desde temperatura ambiente hasta 120 °C. Además, también puede obtenerse el compuesto por una reacción de ciclodeshidratación usando un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico como catalizador. En este caso, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen benceno, tolueno y xileno. Preferentemente la temperatura de reacción está en el intervalo de 80 °C a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente.

#### Síntesis del compuesto (6)

15 Puede obtenerse un compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (3) con un compuesto de morfolinona (4) como un compuesto quiral auxiliar y un compuesto de cetona (5) usando un agente deshidratante tal como un tamiz molecular y un ácido de Lewis tal como sulfato de cobre, bromuro de cinc o un complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico como catalizador. En este caso, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, benceno, tolueno y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren los disolventes desecados. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente (J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 5666-5667; y Tetrahedron Lett., 2005, 5949-5951).

#### Síntesis del compuesto (8)

25 Puede obtenerse un compuesto (8) haciendo reaccionar un compuesto (6) con un compuesto de amina (7). En esta reacción, también puede añadirse una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico. En este caso, los ejemplos del disolvente usado en la reacción pueden incluir diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, metanol, etanol, alcohol isopropílico y disolventes mixtos de los mismos. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente.

#### Síntesis del compuesto (9)

35 Puede obtenerse un compuesto (9) hidrolizando un compuesto (6) con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, *tert*-butóxido potásico, carbonato potásico o carbonato sódico, neutralizando después el hidrolizado con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico, haciendo reaccionar después la mezcla de reacción con acetato de plomo (IV) o diamonionitrato de cerio (IV) y neutralizando la reacción con, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico. Como alternativa, también puede obtenerse el compuesto haciendo reaccionar el compuesto (6) en las condiciones de hidrólisis anteriores, haciendo reaccionar después el hidrolizado con acetato de plomo (IV) o diamonionitrato de cerio (IV) sin neutralizarlo y neutralizar después el producto de reacción en las condiciones anteriores. En este caso, los ejemplos del disolvente usados en la reacción incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, agua y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una proporción arbitraria. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de -20 °C a temperatura ambiente.

#### Síntesis del compuesto (10) [mediante el compuesto (8)]

50 Puede obtenerse un compuesto (10) haciendo reaccionar el compuesto (8) con acetato de plomo (IV) o diamonionitrato de cerio (IV). En este caso, los ejemplos del disolvente usados en la reacción incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, agua y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una proporción arbitraria. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de -20 °C a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se trata preferentemente con una base inorgánica tal como carbonato potásico o carbonato sódico. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de -20 °C a temperatura ambiente.

55 Más preferentemente el producto obtenido por el procedimiento de producción anterior se convierte por calentamiento en un compuesto que es termodinámicamente estable y que tiene la configuración posicional deseada, habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente a 80 °C o el punto de ebullición del disolvente,

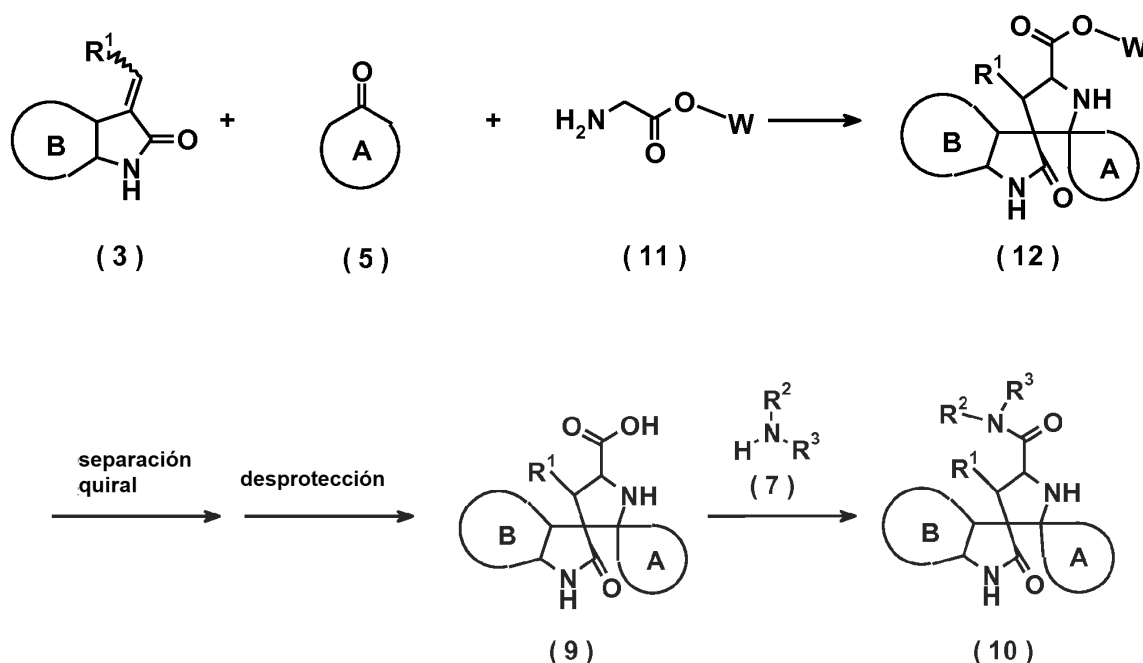
usando metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua, acetonitrilo o similar o un disolvente mixto de los mismos o un disolvente orgánico que puede mezclarse con agua en una proporción arbitraria.

Síntesis del compuesto (10) [mediante el compuesto (9)]

5 Puede obtenerse un compuesto (10) haciendo reaccionar un compuesto (9) con un compuesto de amina (7) en presencia de un agente de condensación. En este caso, los ejemplos del agente de condensación usados pueden incluir N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI), 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol (BOP), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinfosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo y disolventes mixtos de los mismos. Habitualmente la temperatura de reacción está en el intervalo de -20 °C a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -5 °C a 50 °C. Además, puede añadirse una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o 4-dimetilaminopiridina o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico, si fuese necesario. Además, puede añadirse 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o similar como acelerador de la reacción.

Más preferentemente el producto obtenido por el procedimiento de producción anterior se convierte por calentamiento en un compuesto que es termodinámicamente estable y que tiene la configuración posicional deseada, habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente a 80 °C o el punto de ebullición del disolvente, usando metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua, acetonitrilo o similar o un disolvente mixto de los mismos o un disolvente orgánico que puede mezclarse con agua en una proporción arbitraria.

[Procedimiento de producción 2]



25 en el que el anillo A, el anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y W significa un grupo protector para el grupo carboxi. Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos aralquilo o grupos alquilo sustituidos o sin sustituir tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo y un grupo bencilo.

Síntesis del compuesto (12)

30 Puede obtenerse un compuesto (12) haciendo reaccionar un compuesto (3), un compuesto de cetona (5) y un compuesto (11) tal como un éster de glicina o clorhidrato de la misma con un agente deshidratante tal como un tamiz molecular o sulfato de magnesio. En este caso, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren los disolventes desecados. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente (Tetrahedron, 2001,57, 1129-1137). Además, también puede añadirse como catalizador en la reacción acetato de plata, fluoruro de plata o similar (Tetrahedron, 2003, 59, 335-340 y WO2010/031713).

## Síntesis del compuesto (9)

Dado que el compuesto sintetizado por el procedimiento de producción anterior es un racemato, puede obtenerse el compuesto de interés por resolución óptica usando una columna quiral o un procedimiento de cristalización que implica la formación de una sal ópticamente activa o similar del ácido tartárico, ácido bromocanforsulfónico, ácido clorocanforsulfónico, ácido canforsulfónico o similar, seguido de desprotección del éster (W). Aunque las condiciones de reacción difieren dependiendo del tipo de W, esta reacción puede ser hidrólisis. Cuando W es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo o similar, el compuesto puede obtenerse tratando el compuesto (12) con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o *terc*-butóxido potásico o un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico. En este caso, los ejemplos del disolvente usados en la reacción incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una proporción arbitraria. Habitualmente la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de -20°C a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente. Cuando W es un grupo *terc*-butilo o similar, puede obtenerse el compuesto tratando el compuesto (12) con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. En este caso, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y disolventes mixtos de los mismos. Habitualmente la temperatura de reacción está en el intervalo de -20 °C a 80°C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

## Síntesis del compuesto (10)

Se puede obtener un compuesto (10) según el procedimiento para producir el compuesto (10) con el compuesto (9) como material de partida descrito en [Procedimiento de Producción 1] anterior.

Los compuestos del material de partida (1), (2), (3), (4), (5), (7), (11) y (12) son productos disponibles en el comercio o pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Ejemplos de Referencia.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede usarse como un inhibidor de la unión de p53-Mdm2 y/o como un inhibidor de ubiquitina ligasa Mdm2 porque inhibe la unión de p53 con Mdm2 y la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La condición de la unión de p53-Mdm2 puede examinarse mediante un procedimiento utilizado convencionalmente por los expertos en la técnica para examinar las condiciones de unión entre proteínas (por ejemplo, técnicas inmunológicas, técnicas de resonancia de plasmón superficial, etc.). Los ejemplos de procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica incluyen un procedimiento de inmunosedimentación y un análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Un anticuerpo usado en dichas técnicas inmunológicas puede ser un anticuerpo anti Mdm2 y/o un anticuerpo anti p53 que puede detectar directamente Mdm2 y/o p53. Cuando Mdm2 y/o p53 están marcados con una etiqueta (por ejemplo, una etiqueta GST o una etiqueta de histidina) o similar, se puede usar un anticuerpo adecuado para marcar (por ejemplo, un anticuerpo anti GST o un anticuerpo anti histidina). Por ejemplo, en los siguientes documentos, se describen procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica, WO2003/51359, WO2003/51360, y en las publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. 2004/259867 o 2004/259884 y en el documento WO2005/110996. Se describen procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica de resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, en Science, vol. 303, págs. 844-848, 2004.

La actividad ubiquitina ligasa de Mdm2 contra p53 puede examinarse mediante un análisis de ubiquitina ligasa usado convencionalmente por los expertos en la técnica. La actividad ubiquitina ligasa puede detectarse, por ejemplo, comparando la ubiquitinación de p53 por la enzima de activación de ubiquitina (E1), la enzima de unión a ubiquitina (E2) y la ubiquitina ligasa (E3) (Mdm2) en presencia y ausencia de un compuesto de ensayo (consúltense, por ejemplo, los documentos WO2001/75145 y WO2003/76608).

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede usarse como un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 porque restablece las funciones de p53 como un factor de transcripción que se suprime por Mdm2 inhibiendo la unión de Mdm2 al dominio de activación de la transcripción de p53. El inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 se puede obtener, por ejemplo, midiendo el nivel de ARNm o el nivel de proteína de una proteína cuya transcripción está regulada por p53 (por ejemplo, p21<sup>waf1/Cip1</sup>) en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo mediante un procedimiento de medición de ARNm (por ejemplo, transferencia Northern) o un procedimiento de medición de proteínas (por ejemplo, transferencia de Western) usado convencionalmente por los expertos en la técnica y seleccionando el compuesto de ensayo como un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 cuando el nivel de ARNm o el nivel de proteína aumenta en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el nivel en ausencia del compuesto de ensayo. Además, el inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 también se puede identificar mediante un análisis con indicador que usa la actividad indicadora de un gen indicador que como indicador incluye un elemento sensible a p53.

En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de la degradación de

p53 porque inhibe la ubiquitinación de p53 por Mdm2 y por lo tanto impide la degradación de p53 en los proteasomas. El inhibidor de la degradación de p53 puede obtenerse, por ejemplo, midiendo el nivel de proteína de p53 en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo mediante un procedimiento de medición de proteínas (por ejemplo, transferencia de Western) usado convencionalmente por los expertos en la técnica y seleccionando el compuesto de ensayo como inhibidor de la degradación de p53 cuando el nivel de proteínas está aumentado en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el nivel de proteínas en ausencia del compuesto de ensayo.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente antitumoral porque normaliza las funciones de p53 como un gen que restringe el cáncer mediante la inhibición de la unión de p53 - Mdm2 y/o la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La actividad inhibidora del crecimiento celular puede examinarse mediante procedimientos para ensayar la inhibición del crecimiento usados convencionalmente por los expertos en la materia. La actividad inhibidora del crecimiento celular se puede determinar, por ejemplo, comparando los niveles de crecimiento celular (por ejemplo, células tumorales) en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo como se describe en el siguiente Ejemplo de ensayo 2. Los niveles de crecimiento se pueden examinar usando, por ejemplo, un sistema de ensayo para medir células vivas. Como ejemplos del procedimiento para medir células vivas se incluyen el ensayo de absorción de [<sup>3</sup>H]-timidina, el procedimiento de BrdU, el análisis de MTT, y etcétera.

Además, la actividad antitumoral *in vivo* puede examinarse mediante procedimientos para ensayar la inhibición antitumoral usados convencionalmente por los expertos en la materia. La actividad antitumoral *in vivo* de la presente invención puede confirmarse, por ejemplo, trasplantando diversas células tumorales a ratones, ratas, o similares; después de confirmar el injerto de las células trasplantadas, administrando por vía oral o intravenosa el compuesto de la presente invención a los animales; unos días o unas semanas más tarde, comparando el crecimiento tumoral en un grupo al que no se le administra el fármaco con uno al que se les administra el compuesto.

Un compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de tumores o cánceres, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer del sistema digestivo, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer en la región de la cabeza y el cuello, cáncer hematológico, cáncer renal, cáncer de piel (melanoma maligno, etc.), retinoblastoma, tumores testiculares y sarcoma, más preferentemente cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos cánceres.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y se puede administrar como diversas inyecciones tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección subcutánea o por diversos procedimientos tales como administración oral o percutánea. Vehículo farmacéuticamente aceptable significa un material farmacológicamente aceptable que está implicado en el transporte del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el compuesto de la presente invención (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, un disolvente, etc.) de un órgano determinado a otro órgano.

Una formulación se puede preparar seleccionando una forma de formulación adecuada (por ejemplo, formulación oral o inyección) dependiendo del procedimiento de administración y usando varios procedimientos usados convencionalmente para preparar una formulación. Como ejemplos de formulaciones orales se incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, pastillas para chupar, soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones oleaginosas o acuosas, y etcétera. En la administración oral, puede usarse el compuesto libre o una forma salina. Una formulación acuosa puede prepararse formando un aducto ácido con un ácido farmacológicamente aceptable o formando una sal de metal alcalino tal como sodio. Como inyección, en la formulación puede usarse un estabilizador, un conservante, un adyuvante de disolución y similares. Después de llenar una solución, que puede contener estos adyuvantes y similares, en un recipiente, se puede preparar una formulación para su uso como una formulación sólida mediante liofilización o similar. Además, en un recipiente puede llenarse una dosis, o pueden llenarse dos dosis o más.

Como ejemplos de formulaciones sólidas se incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras y pastillas para chupar. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Como ejemplos de aditivos se incluyen cargas, expansores, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes promotores de disolución, agentes humectantes de la piel y lubricantes, y estos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

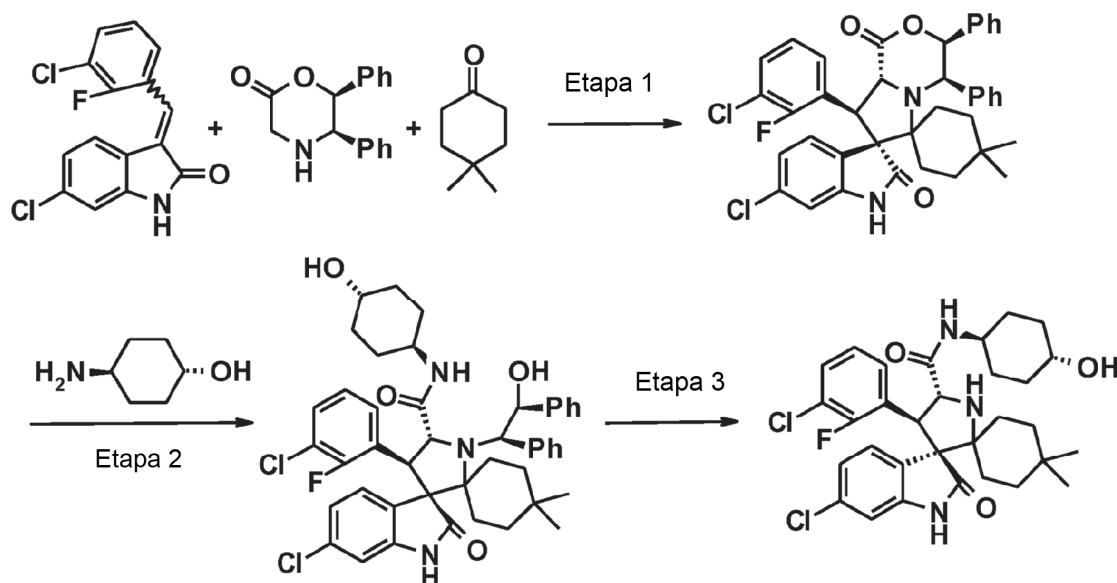
Como ejemplos de formulaciones líquidas se incluyen soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Como ejemplos de aditivos se incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y estos se seleccionan y mezclan según se requiera para preparar una formulación.

El compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento del cáncer de mamíferos, en particular, de

- seres humanos. El intervalo de la dosis y de la administración se pueden seleccionar adecuadamente dependiendo del lugar de la enfermedad, altura, peso corporal, sexo o historial médico del paciente, según criterio médico. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano, el intervalo de la dosis es de aprox. 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente, de aprox. 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal.
- 5 Preferentemente, el compuesto de la presente invención se administra a un humano una vez al día, o la dosis se divide de dos a cuatro veces, y la administración se repite en un intervalo apropiado. Además, si fuera necesario, la dosis diaria puede superar la dosis mencionada según criterio médico.
- El compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con un agente antitumoral adicional. Como ejemplos del mismo se incluyen antibióticos antitumorales, constituyentes vegetales antitumorales, MRB (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos diana moleculares y otros agentes antitumorales.
- 10 De manera más específica, como ejemplos de agentes alquilantes se incluyen: agentes alquilantes, tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina, tales como carboquona y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido, tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea, tales como carmustina, lomustina, semustina, nimustina clorhidrato, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina; y busulfán, tosilato de improsulfán y dacarbazina.
- 15 Como ejemplos de varios antagonistas metabólicos se incluyen: antagonistas metabólicos de purina, tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tiinosina; antagonistas metabólicos de pirimidina, tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y encitabina; y antagonistas metabólicos del ácido fólico, tales como metotrexato y trimetrexato.
- 20 Como ejemplos de antibióticos antitumorales se incluyen: antibióticos antitumorales de antraciclina, tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina y epirubicina; y cronomicina A3 y actinomicina D.
- Como ejemplos de constituyentes vegetales antitumorales se incluyen: alcaloides de la vinca, tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido.
- 25 Como ejemplos de MRB se incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.
- Como ejemplos de hormonas se incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.
- 30 Como ejemplos de vitaminas se incluyen vitamina C y vitamina A.
- Como ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos diana moleculares se incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.
- 35 Como ejemplos de otros agentes antitumorales se incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofiran, picibanil, procarbazona, pipobromano, neocarzinostatina, hidroxurea, ubenimex y krestina.
- La presente invención también incluye un compuesto para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar el cáncer, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal del mismo.
- 40 La presente invención incluye además el uso de un compuesto de la presente invención, una sal, o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento.
- En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará específicamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos, y no debería interpretarse de ninguna manera limitativa. Además, a menos que se especifique lo contrario, los reactivos, disolventes y materiales de partida de la memoria descriptiva pueden obtenerse fácilmente a partir de proveedores disponibles en el comercio.
- 45

## **Ejemplos**

### **Ejemplo 1**



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2''(1"H)-diona

Se añadieron (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (506 mg, 2,00 mmol), 4,4-dimetilciclohexanona (252 mg, 2,00 mmol) y tamices moleculares de 4 A (polvo) (2 g) a una solución en tolueno (20 ml) de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (616 mg, 2,00 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 70 °C durante 5 días. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 6:1 (v/v)] para dar 194 mg (14%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,19 (3H, s), 0,52 (3H, s), 0,94-1,00 (3H, m), 1,29-1,41 (3H, m), 1,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,27 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07-7,26 (11H, m), 7,67 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 6,4 Hz).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadió trans-4-aminociclohexanol (167 mg, 1,45 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto (194 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 6 días. Después del enfriamiento, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 30:1 (v/v)] para dar 230 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

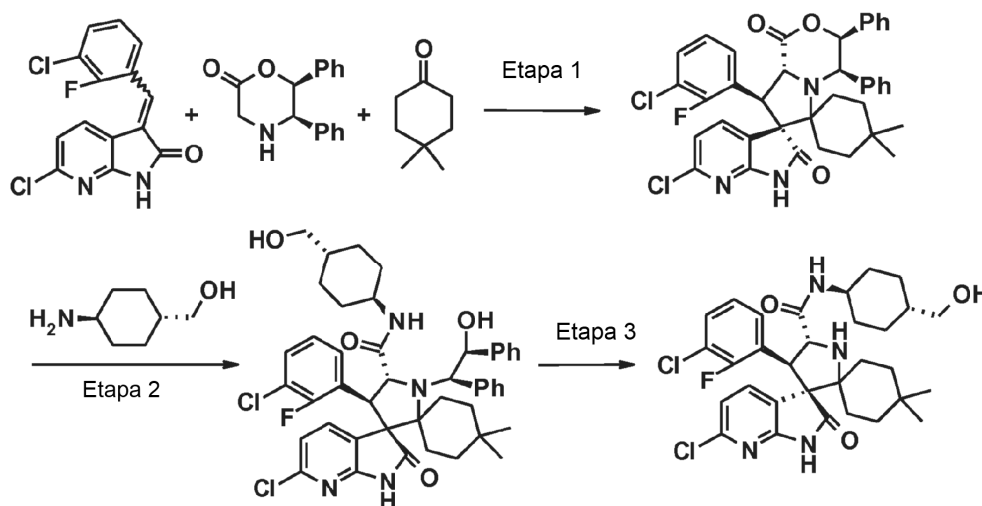
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,51-0,57 (1H, m), 0,85-0,89 (5H, m), 1,05 (3H, s), 1,29-1,35 (6H, m), 1,69-1,71 (3H, m), 1,82-1,97 (2H, m), 2,26-2,42 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,43-3,46 (2H, m), 3,73-3,74 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,55 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,41 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,09-7,11 (4H, m), 7,19-7,20 (5H, m), 7,36 (1H, s), 7,42 (2H, s).

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se disolvió el compuesto (230 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en acetonitrilo (10 ml) y agua (3 ml), se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (318 mg, 0,58 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla resultante y después se retiró el material insoluble por filtración a través de celite. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 30:1 → 20:1 (v/v)] para dar 90 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,06-1,23 (2H, m), 1,25-1,44 (5H, m), 1,48-1,63 (2H, m), 1,71-2,06 (7H, m), 3,50-3,65 (2H, m), 4,48 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 4,66 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 6,73 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m).  
EM (IEN)  $m/z$ : 588 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 5 Ejemplo 2



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-1',2"(1"H)-diona

Se añadieron (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (2,62 g, 10,3 mmol), 4,4-dimetilciclohexanona (1,30 g, 10,3 mmol) y sulfato de cobre anhidro (16,4 g, 103 mmol) a una solución en tolueno (80 ml) del compuesto (2,67 g, 8,60 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 1 y la se calentó mezcla resultante a reflujo durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución de ácido clorhídrico 1 N y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1  $\rightarrow$  6:1 (v/v)] para dar 5,1 g (90%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,20 (3H, s), 0,55 (3H, s), 0,90-1,08 (3H, m), 1,21-1,32 (1H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 4,65 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,88 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 5,36 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,52 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,64 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 7,06-7,24 (10H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,74-7,83 (1H, m), 9,00 (1H, s).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (260 mg, 0,39 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y (trans-4-aminociclohexil)metanol (100 mg, 0,77 mmol) como materiales de partida y se trataron de mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 260 mg (83%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN)  $m/z$ : 799 ( $M + H$ ) $^+$ .

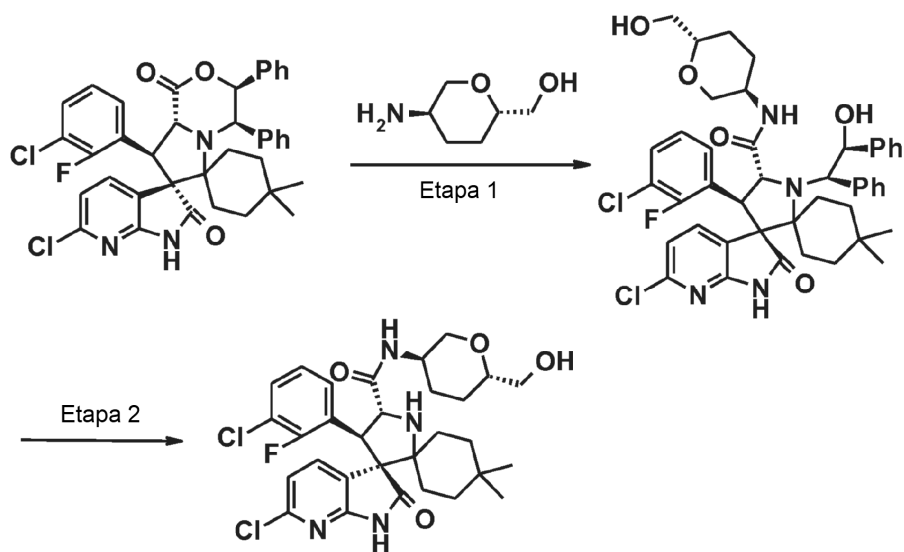
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (260 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 63 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,71 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,04-1,10 (2H, m), 1,20-1,32 (5H, m), 1,45-1,46 (1H, m), 1,56-1,59 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,85-2,01 (5H, m), 3,37 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,55-3,57 (1H, m), 4,52 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 4,68 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,24 (1H, t,  $J = 7,1$  Hz), 7,59 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,83 (1H, dd,  $J = 7,8, 2,3$  Hz).

EM (IEN)  $m/z$ : 603 ( $M + H$ ) $^+$ .

## Ejemplo 3



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (670 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2 y el compuesto (262 mg, 2,0 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 200 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo claro.

EM (IEN) m/z: 801 (M + H)<sup>+</sup>.

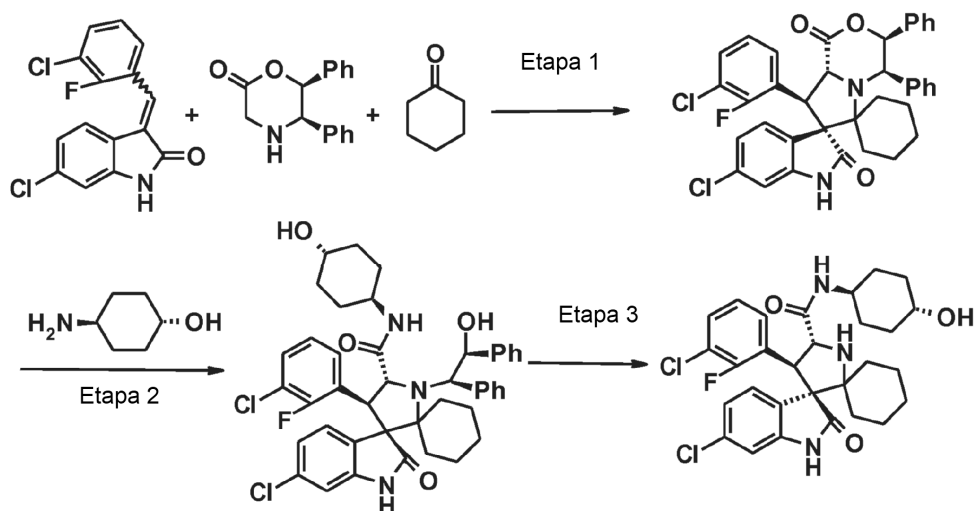
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (200 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 77 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,16-1,20 (2H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 1,58-1,61 (3H, m), 1,71-1,84 (4H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,36-3,39 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 605 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4





[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usó ciclohexanona (0,25 ml, 2,40 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 1 para dar 900 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,32 (8H, m), 2,01 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,36 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,05-7,23 (11H, m), 7,42 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 6,6 Hz).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

10 Se usó el compuesto (320 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 228 mg(60%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

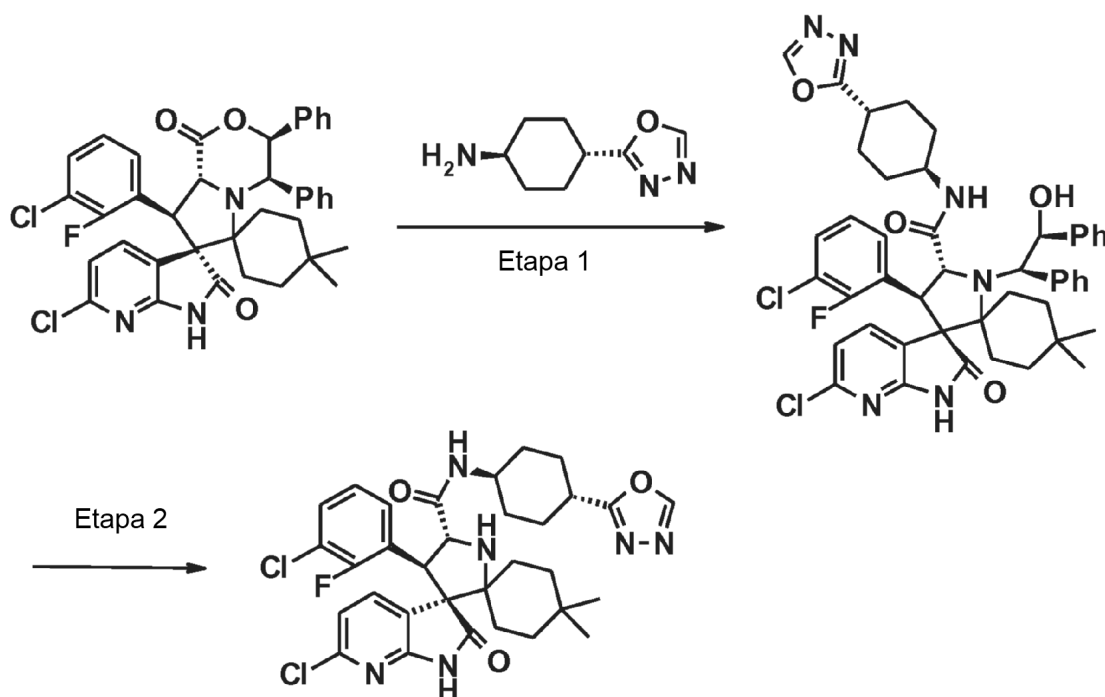
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,49-0,53 (1H, m), 0,82-0,90 (3H, m), 1,28-1,30 (4H, m), 1,58-1,62 (2H, m), 1,80-1,90 (6H, m), 2,09 (1H, t, J = 11,4 Hz), 2,16-2,23 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,43-3,45 (2H, m), 3,72-3,73 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,18 (1H, s), 6,41 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,64 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,10 (4H, c, J = 7,6 Hz), 7,17 (3H, t, J = 3,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,34 (1H, s), 7,43 (2H, s a).

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1'',2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

20 Se usó el compuesto (228 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 76 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,88-0,97 (2H, m), 1,05-1,08 (1H, m), 1,29-1,43 (5H, m), 1,54-1,59 (2H, m), 1,64-1,79 (3H, m), 1,87-1,99 (5H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,61 (1H, t, J = 6,6 Hz).  
EM (IEN) m/z: 560 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5



30 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se añadió una solución en metanol (18 ml) del compuesto (3,61 g, 21,0 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 a una solución en metanol (6 ml) del compuesto (3,42 g, 4,82 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo

2 en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 60 °C durante 2 días. Después del enfriamiento, se añadió diclorometano y se lavó la capa orgánica con solución saturada de cloruro de amonio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [diclorometano:metanol = 99:1 → 49/1 (v/v)] para dar 3,26 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros.

EM (IEN) m/z: 837 (M + H)<sup>+</sup>.

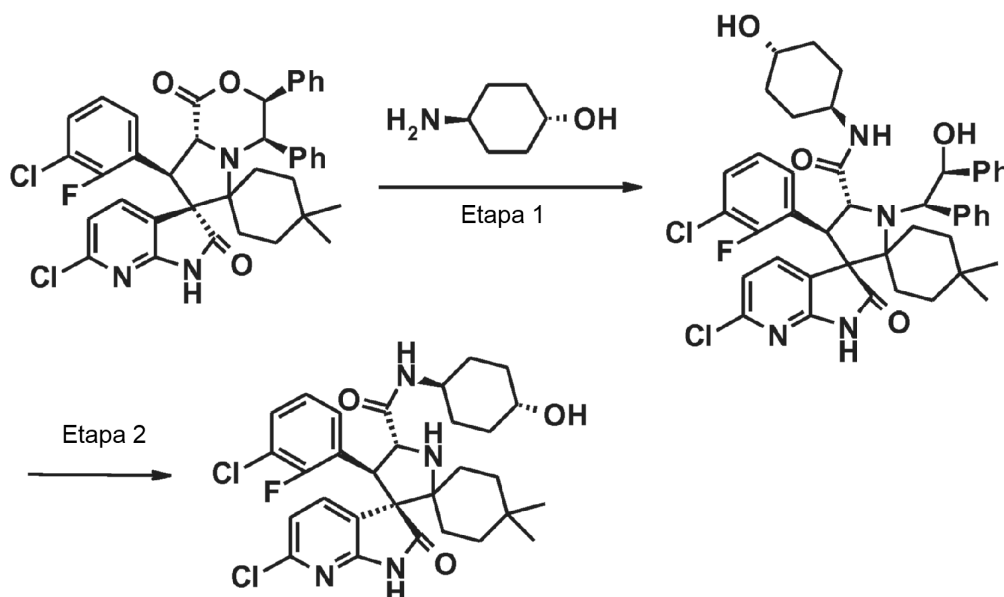
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (3,26 g, 3,89 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 1,00 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,14-1,28 (2H, m), 1,30-1,44 (3H, m), 1,46-1,61 (2H, m), 1,62-1,81 (5H, m), 2,09-2,29 (4H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,17-3,30 (1H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,97 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,19 (1H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,5, 2,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,33 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 641 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (335 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 160 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,55-0,59 (1H, m), 0,87 (3H, s), 0,95-1,01 (1H, m), 1,05 (3H, s), 1,25-1,44 (6H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,29-2,33 (2H, m), 2,82 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,45 (1H, s), 3,70-3,73 (3H, m), 4,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,54 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,85 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,56 (1H, s), 5,67 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,77 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,14-7,24 (9H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,48 (1H, s).

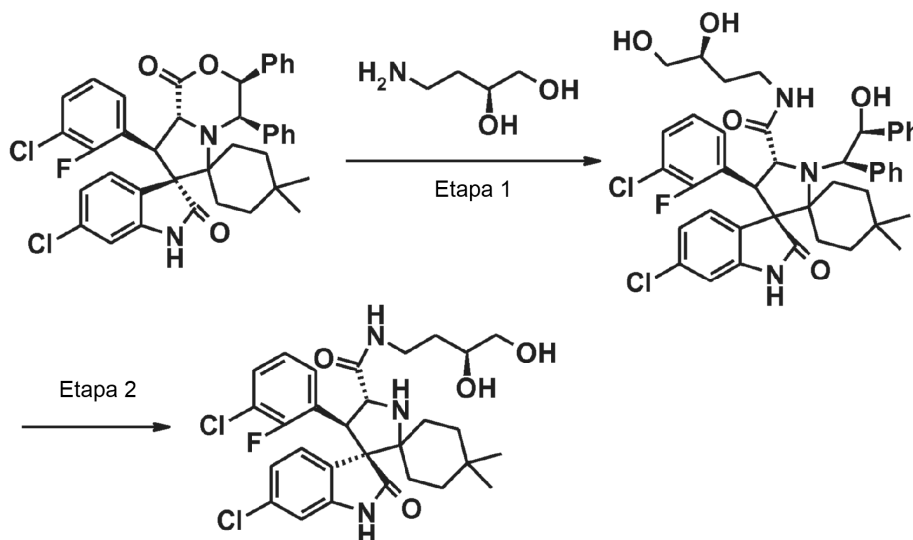
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (160 mg, 0,20 mol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 30 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,25 (2H, m), 1,26-1,43 (5H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 1,64-2,02 (7H, m), 3,49-3,64 (2H, m), 4,52 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,01-7,09 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,9, 2,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 589 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7



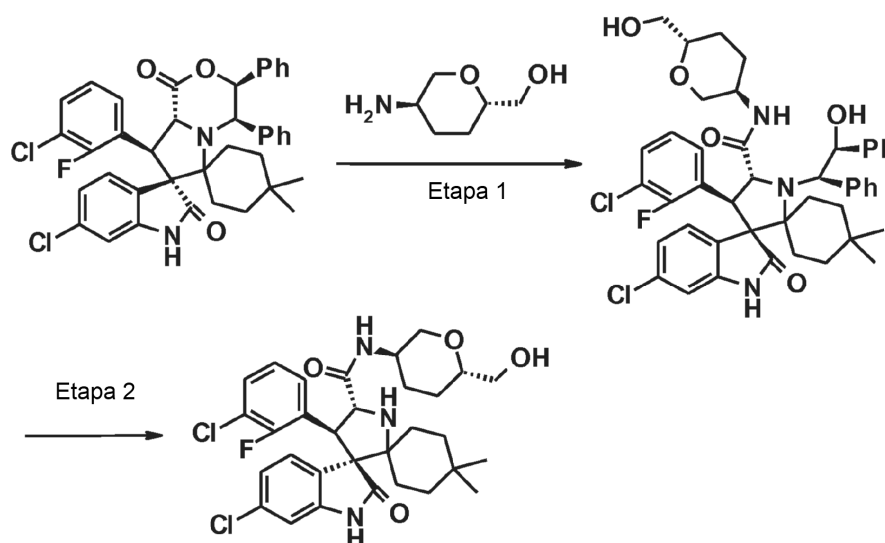
[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3S)-3,4-dihidroxiutil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (1,01 g, 1,51 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 y (2S)-4-aminobutano-1,2-diol (WO2007/011162) (475 mg, 4,53 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 644 mg (55%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM (IEN) m/z: 774 (M + H)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3S)-3,4-dihidroxiutil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usó el compuesto (644 mg, 0,83 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 330 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,58 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,94 (1H, td, J = 13,9, 4,3 Hz), 1,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,18 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,30-1,63 (5H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,19-3,32 (3H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,49 (2H, dd, J = 12,1, 5,3 Hz), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,56 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,98 (1H, t, J = 6,2 Hz), 10,50 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 578 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8



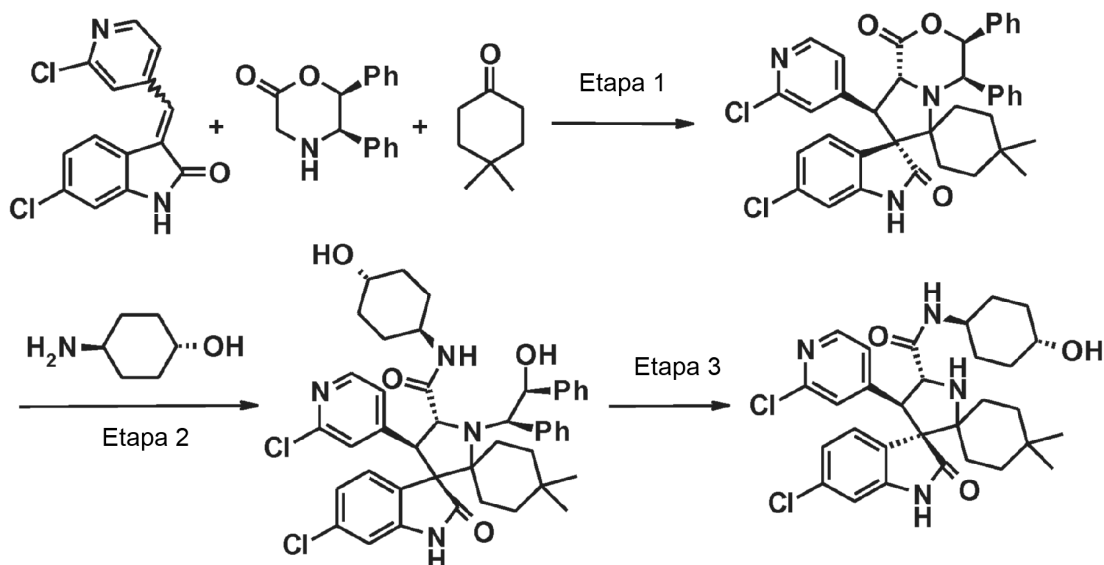
[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (164 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 y el compuesto (79,0 mg, 0,49 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 92,5 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros.  
EM (IEN) m/z: 800 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 10 Se usó el compuesto (92,5 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 28,1 mg (19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,27 (3H, m), 1,32-1,39 (1H, m), 1,41-1,79 (6H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,40-3,46 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,58-3,65 (1H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,06-4,11 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,47-7,55 (2H, m).  
EM (IEN) m/z: 604 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9



- 20 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"-(1"H)-diona

- 25 Se añadieron un complejo de trifluoruro de boro y éter de dietilo (0,038 ml, 0,30 mmol) y tamices moleculares de 4 A (polvo) (3 g) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto (873 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4, (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (760 mg, 3,00 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (379 mg, 3,00 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante en calentamiento a 70 °C durante 7 días. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se lavó el filtrado con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (v/v)] para dar 1,18 g (60%)  
30 del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,54 (3H, s), 0,67 (3H, s), 0,80-0,92 (1H, m), 1,15-1,41 (4H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 2,15-2,26 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,81 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,60-6,68 (2H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 6,85-6,89 (1H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,06-7,31 (9H, m), 7,47 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 5,1 Hz).

- 35 [Etapa 2] (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (195 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 184 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido

amorfo de color amarillo.

EM (IEN) m/z: 767 (M + H)<sup>+</sup>.

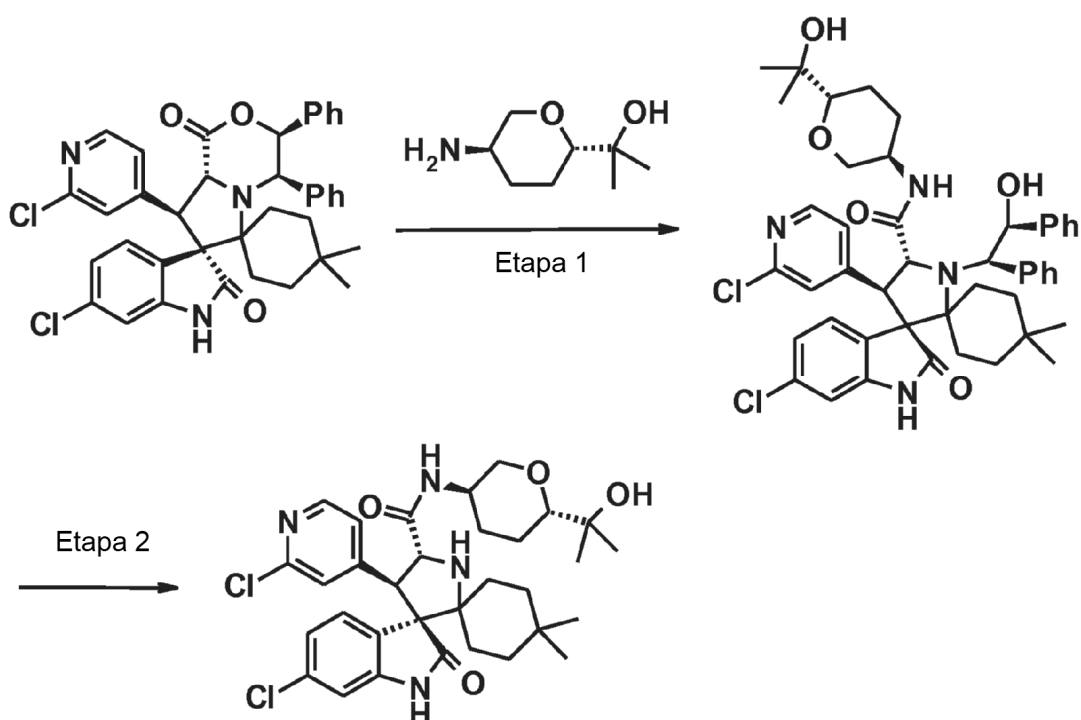
[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usó el compuesto (184 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 81 mg (59%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,13-1,19 (2H, m), 1,33-1,41 (5H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,76-1,78 (3H, m), 1,95-1,99 (4H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,5 Hz).

10 EM (IEN) m/z: 575 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10



- 15 [Etapa 1] (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadieron el compuesto (159 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 y trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) a una solución en 2-propanol (4 ml) del compuesto (195 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 9 y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 70 °C durante 4 días. Después del enfriamiento, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 40:1 (v/v)] para dar 98 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

25 EM (IEN) m/z: 811 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

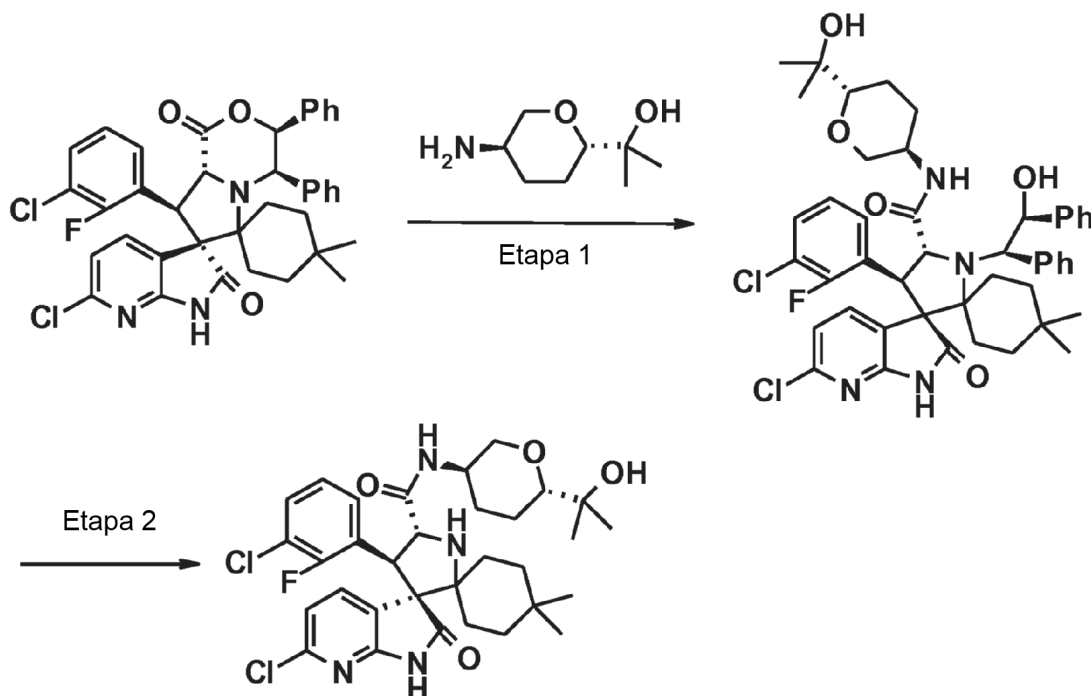
Se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (132 mg, 0,24 mmol) a una solución en acetonitrilo (10 ml)/agua (3 ml) del compuesto (98 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió carbonato potásico (65 mg, 0,48 mmol) a la mezcla de reacción y se retiró el material insoluble por filtración a través de celite. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en cloroformo (9 ml) y metanol (1 ml), se añadió gel de sílice (980 mg) y se agitó la mezcla resultante durante una

30

noche a temperatura ambiente. Se retiró el material insoluble por filtración y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (cloroformo) para dar 39 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,14-1,16 (9H, m), 1,31-1,34 (1H, m), 1,48-1,58 (3H, m), 1,77-1,79 (3H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,06-2,08 (1H, m), 3,11-3,16 (2H, m), 3,74-3,75 (1H, m), 3,98-4,01 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,5 Hz).  
EM (IEN) m/z: 615 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11



10 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

15 Se añadió trimetilaluminio (2,0 mol/l, solución en n-hexano, 0,5 ml, 1,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (6,0 ml) del compuesto (201 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2 con enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (159 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla resultante a 50 °C y se agitó durante una noche. Después del enfriamiento, se añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:0 → 30:1 (v/v)] para dar 56 mg (22%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color púrpura.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,08-1,14 (6H, m), 1,23-1,34 (2H, m), 1,38-1,70 (5H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,20-2,41 (4H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,80-3,92 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 4,82-4,87 (1H, m), 5,37 (1H, s), 5,52-5,57 (1H, m), 6,56-6,64 (1H, m), 6,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,16-7,25 (8H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,64 (1H, s).

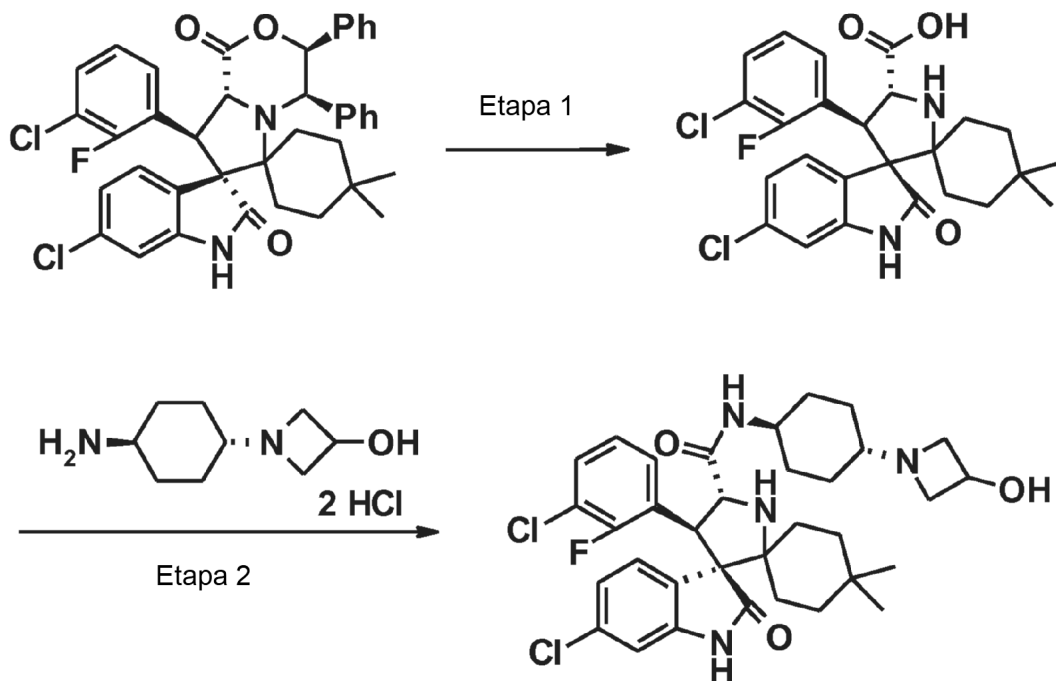
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

30 Se usó el compuesto (56 mg, 0,067 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 30 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,39 (9H, m), 1,43-1,90 (8H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,91-3,99 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,54-7,61 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12



5 [Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

Se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (50 ml, 50 mmol) a una solución en metanol (250 ml) del compuesto (15,7 g, 23,4 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Después del enfriamiento, se añadieron metanol (500 ml) y agua (200 ml) a la mezcla de reacción y después se neutralizó la mezcla resultante mediante adición de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) con enfriamiento con hielo. Se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (26,9 g, 49,1 mmol) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos, después se añadió carbonato potásico (13,6 g, 98,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante otros 30 minutos. Se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Volvió a someterse la capa acuosa a extracción con cloroformo:metanol [5:1 (v/v)], se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, después se evaporó el disolvente a presión reducida y se secó el residuo para dar 6,54 g (57%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,75 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,26-1,36 (1H, m), 1,39-1,45 (1H, m), 1,46-1,54 (1H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,74-1,83 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 4,50-4,98 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,60-7,65 (1H, m).

20 EM (IEN) m/z: 491 (M + H)<sup>+</sup>.

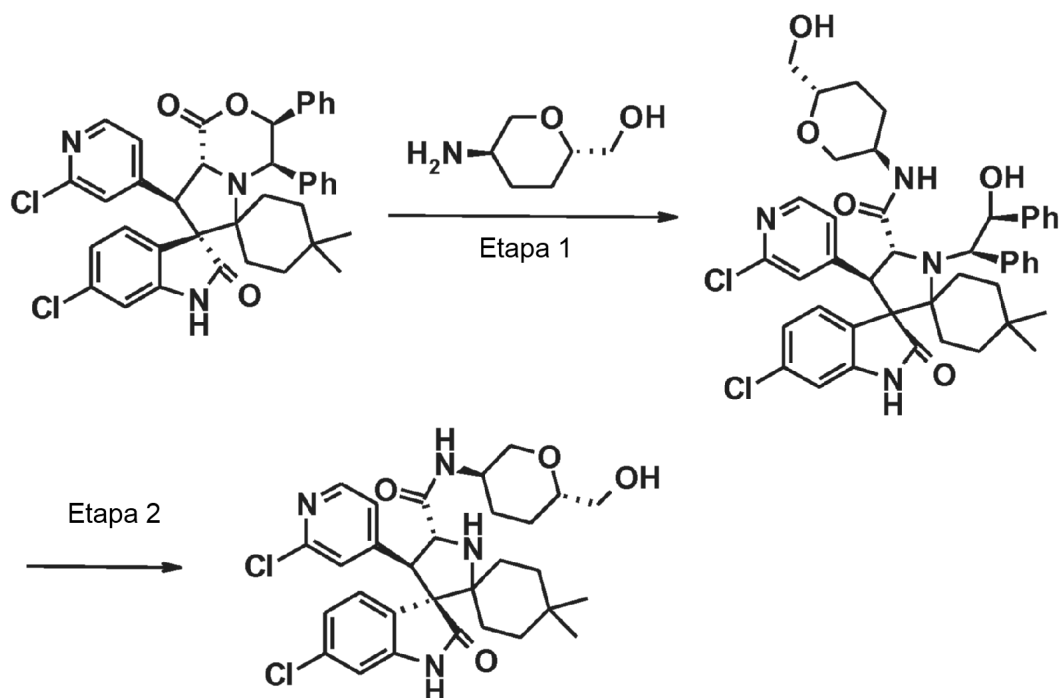
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadieron el compuesto (146 mg, 0,60 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 13, trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,55 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (105 mg, 0,55 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto (246 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, después se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 70:1 (v/v)] y el producto purificado obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se agitó a 60 °C durante 24 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 150 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,06-1,39 (7H, m), 1,53-1,63 (1H, m), 1,75-2,03 (7H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 3,62-3,71 (2H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,63 (1H, t, J = 6,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13



5 [Etapa 1] (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-K3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

10 Se usaron el compuesto (195 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 9 y el compuesto (131 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 10 para dar 233 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,87 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,07-1,19 (1H, m), 1,21-1,32 (1H, m), 1,35-1,54 (2H, m), 1,58-1,76 (3H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,20-2,37 (2H, m), 2,51 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,19-3,28 (1H, m), 3,43-3,61 (3H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 3,84-3,97 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,66-4,78 (1H, m), 4,84-4,91 (1H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 5,50-5,57 (1H, m), 6,51-6,55 (1H, m), 6,71-6,76 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 7,08-7,18 (4H, m), 7,21-7,28 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,39-7,47 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 5,0 Hz).

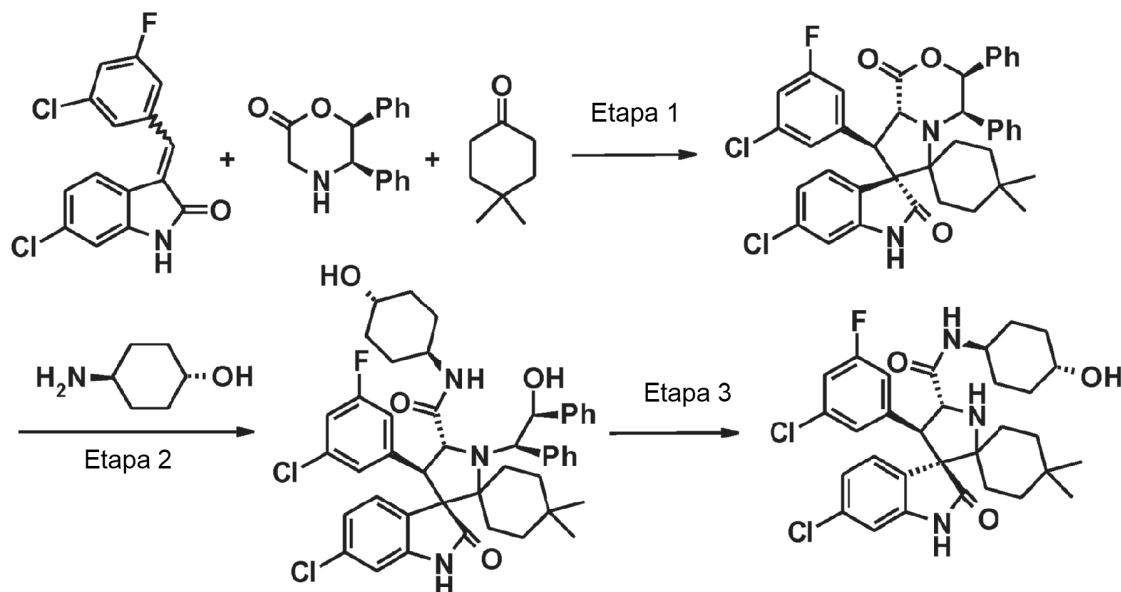
[Etapa 2] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

20 Se usó el compuesto (233 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 10 para dar 90 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,17-1,19 (2H, m), 1,31-1,33 (1H, m), 1,41-1,62 (4H, m), 1,75-1,79 (4H, m), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,18 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,37-3,41 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,77-3,81 (1H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 587 (M + H)<sup>+</sup>.



## Ejemplo 14



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-5-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1"H)-diona

5 Se usó el compuesto (1,55 g, 5,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 6 y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 2,03 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,48 (3H, s), 0,64 (3H, s), 0,83-0,92 (1H, m), 1,11-1,29 (3H, m), 1,33-1,41 (1H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,80 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,02 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (2H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 8,4, 2,9 Hz), 6,85-6,93 (4H, m), 7,09-7,18 (5H, m), 7,21-7,28 (3H, m), 7,44 (1H, s a).

10 EM (APCI) m/z: 669 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

15 Se usó el compuesto (1,01 g, 1,51 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 0,75 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

EM (APCI) m/z: 784 (M + H)<sup>+</sup>.

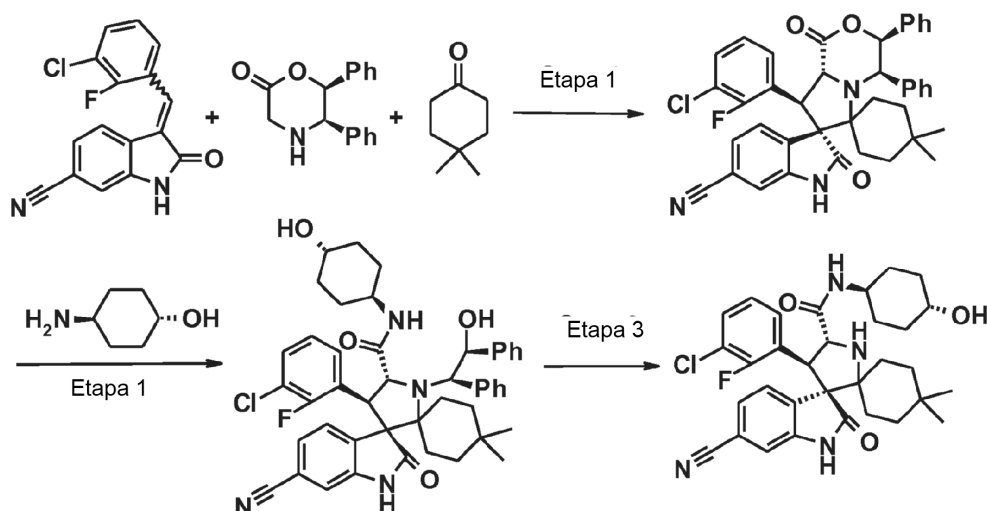
[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

20 Se usó el compuesto (0,72 g, 0,92 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 213 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,08-1,41 (8H, m), 1,49-1,62 (2H, m), 1,70-1,82 (3H, m), 1,87-2,02 (4H, m), 3,51-3,65 (2H, m), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,84-6,89 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz). EM (IEN) m/z:

25 588 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-1',2"-dioxo-3',4'-difenil-1",2",3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-6"-carbonitrilo

- 5 Se usó el compuesto (869 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 7 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 49 mg (2%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo negruzco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,22 (3H, s), 0,53 (3H, s), 0,91-1,09 (3H, m), 1,21-1,28 (1H, m), 1,32-1,45 (2H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,89 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,40 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,09-7,28 (12H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 6,6 Hz).

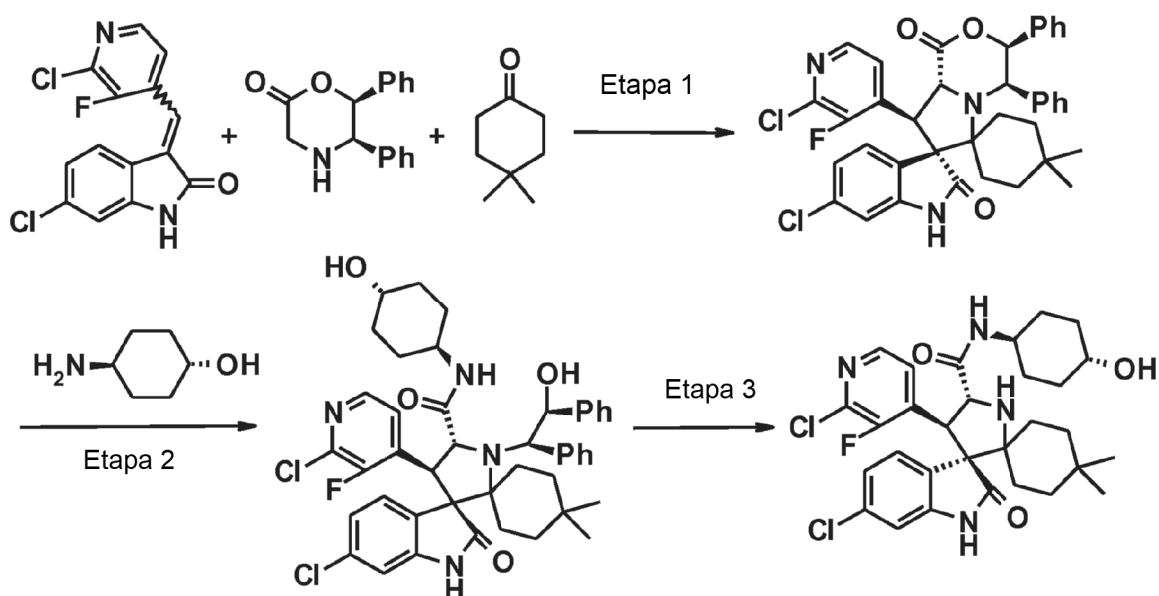
[Etapa 2] (4'S,5'R)-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-6"-ciano-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usó el compuesto (49 mg, 0,074 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 46 mg (80%) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo negruzco.  
EM (APCI) m/z: 775 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-6"-ciano-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 20 Se usó el compuesto (46 mg, 0,06 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 21 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,09-1,17 (1H, m), 1,18-1,24 (1H, m), 1,30-1,44 (5H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 1,87-2,02 (5H, m), 3,55-3,66 (2H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,02 (1H, s), 7,04 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 579 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difeníl-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1"H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (1,86 g, 6,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 8 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 3,39 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,21 (3H, s), 0,53 (3H, s), 0,89-1,08 (3H, m), 1,28-1,43 (3H, m), 1,73-1,81 (1H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 6,72-6,77 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04-7,17 (6H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,79 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,99 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
 10 EM (APCI) m/z: 670 (M + H)<sup>+</sup>.

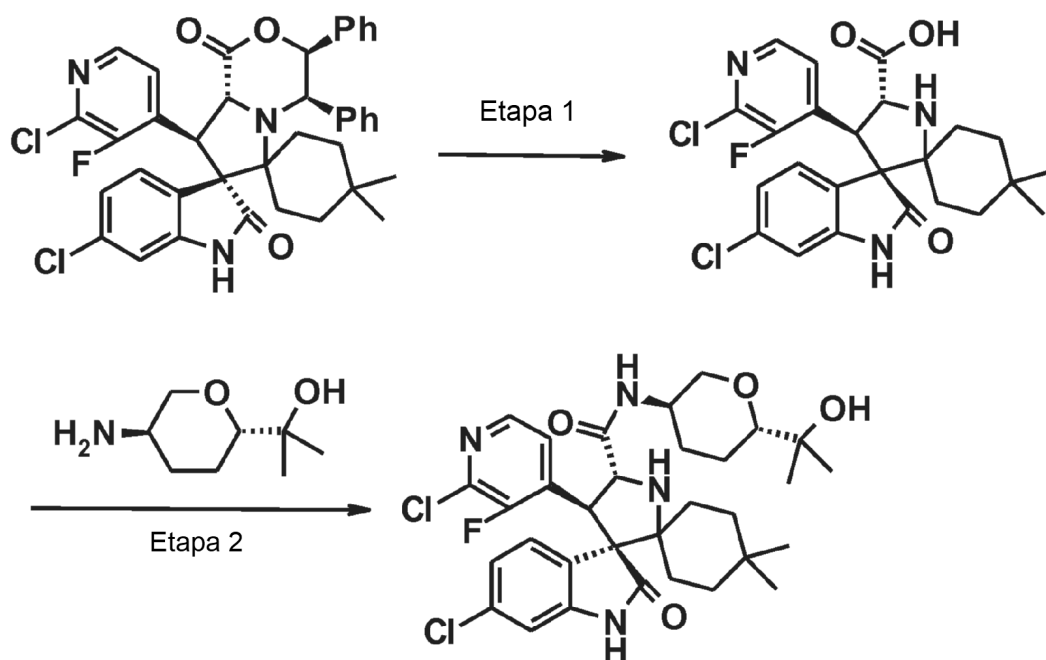
[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usó el compuesto (671 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 730 mg (93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  
 EM (IEN) m/z: 785 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 20 Se usó el compuesto (710 mg, 0,90 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 14 para dar 357 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,09-1,24 (2H, m), 1,28-1,42 (5H, m), 1,50-1,63 (2H, m), 1,74-1,82 (3H, m), 1,85-2,02 (4H, m), 3,51-3,65 (2H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,66 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 589 (M + H)<sup>+</sup>.  
 25

## Ejemplo 17



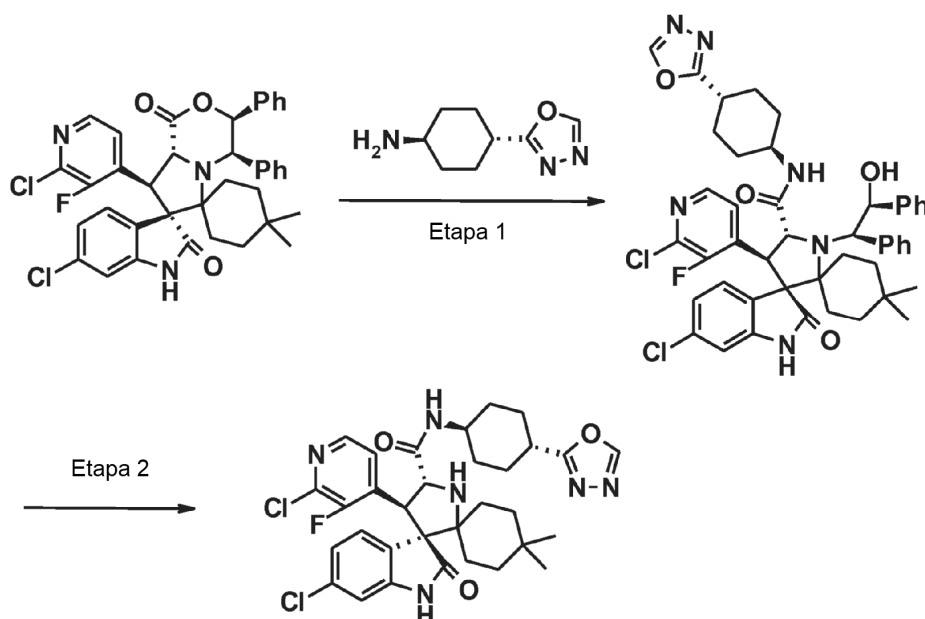
[Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico

- 5 Se disolvió el compuesto (630 mg, 0,94 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 en acetonitrilo (10 ml) y agua (4 ml), se añadió carbonato potásico (130 mg, 0,94 mmol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo a 85 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento, se añadió sulfato de magnesio anhidro (113 mg, 0,94 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico (650 mg, 100%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro [EM (IEN) m/z: 688 (M+H)<sup>+</sup>].
- 10 Se disolvió el ácido carboxílico (650 mg, 0,94 mmol) obtenido en metanol (30 ml) y agua (8 ml), se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (1,55 g, 2,82 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió carbonato potásico (780 mg, 5,64 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 hora. Se retiró el material insoluble por filtración a través de celite, después se concentró el filtrado a presión reducida y se añadió agua al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 20:1 → 4:1 (v/v)] para dar 152 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,74 (3H, s), 0,9 (3H, s), 1,29-1,44 (2H, m), 1,48-1,58 (2H, m), 1,64-1,76 (1H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,11 (1H, ddd, J = 14,0, 14,0, 4,0 Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,32 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,75 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,2 Hz).
- 25 EM (IEN) m/z: 492 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahydro-2H-piran-3-yl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (34 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 38 mg (42%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,24 (8H, m), 1,29-1,39 (1H, m), 1,44-1,63 (4H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,75-6,78 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).
- 35 EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

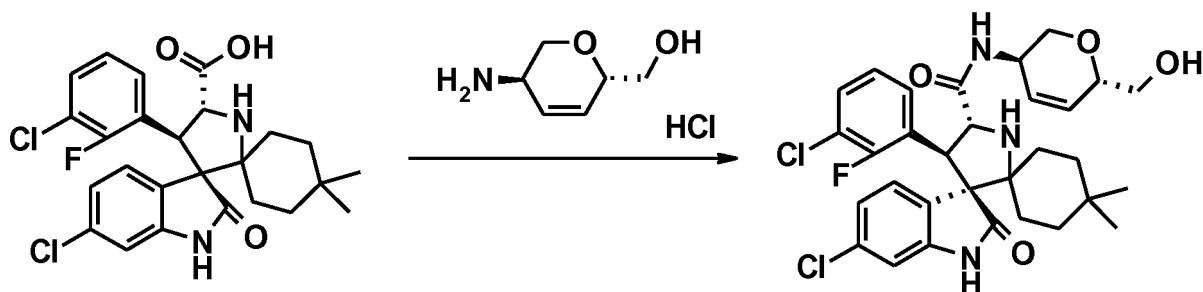
- 5 Se usaron el compuesto (180 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 y el compuesto (154 mg, 0,92 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 134 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo.  
EM (IEN) m/z: 837 (M + H)<sup>+</sup>.

- 10 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (134 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 73 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,31-1,44 (3H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,58-1,82 (5H, m), 2,10-2,29 (4H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,18-3,44 (1H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,66 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,51 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 641 (M + H)<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 19



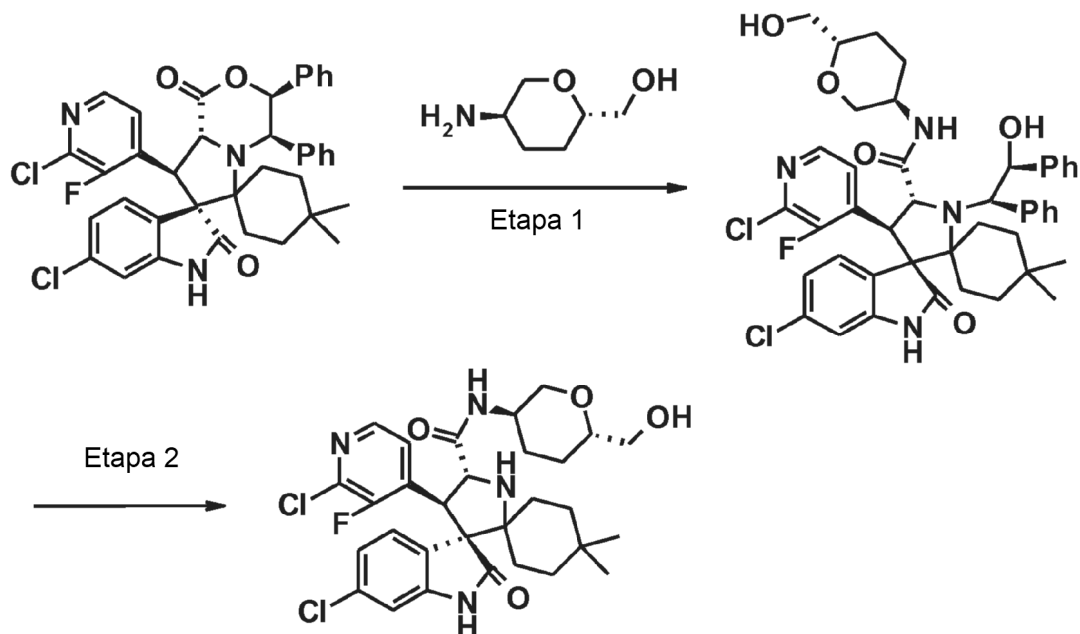
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 25 Se usaron el compuesto (60 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 9 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 59 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,13-1,21 (2H, m), 1,29-1,35 (1H, m), 1,47-1,67 (3H, m),

1,73-1,78 (2H, m), 2,00 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,26 (1H, s a), 3,48 (1H, dd, J = 11,2, 6,3 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 11,4, 4,8 Hz), 4,25-4,29 (1H, m), 4,45-4,52 (2H, m), 4,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,84 (1H, dt, J = 10,3, 1,7 Hz), 5,90 (1H, dt, J = 10,0, 2,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,51 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,0 Hz).

5 EM (IEN) m/z: 602 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 20



10 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

15 Se añadieron el compuesto (131 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 y trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) a una solución en metanol (4 ml) del compuesto (268 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 días. Después del enfriamiento, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 30:1 (v/v)] para dar 288 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

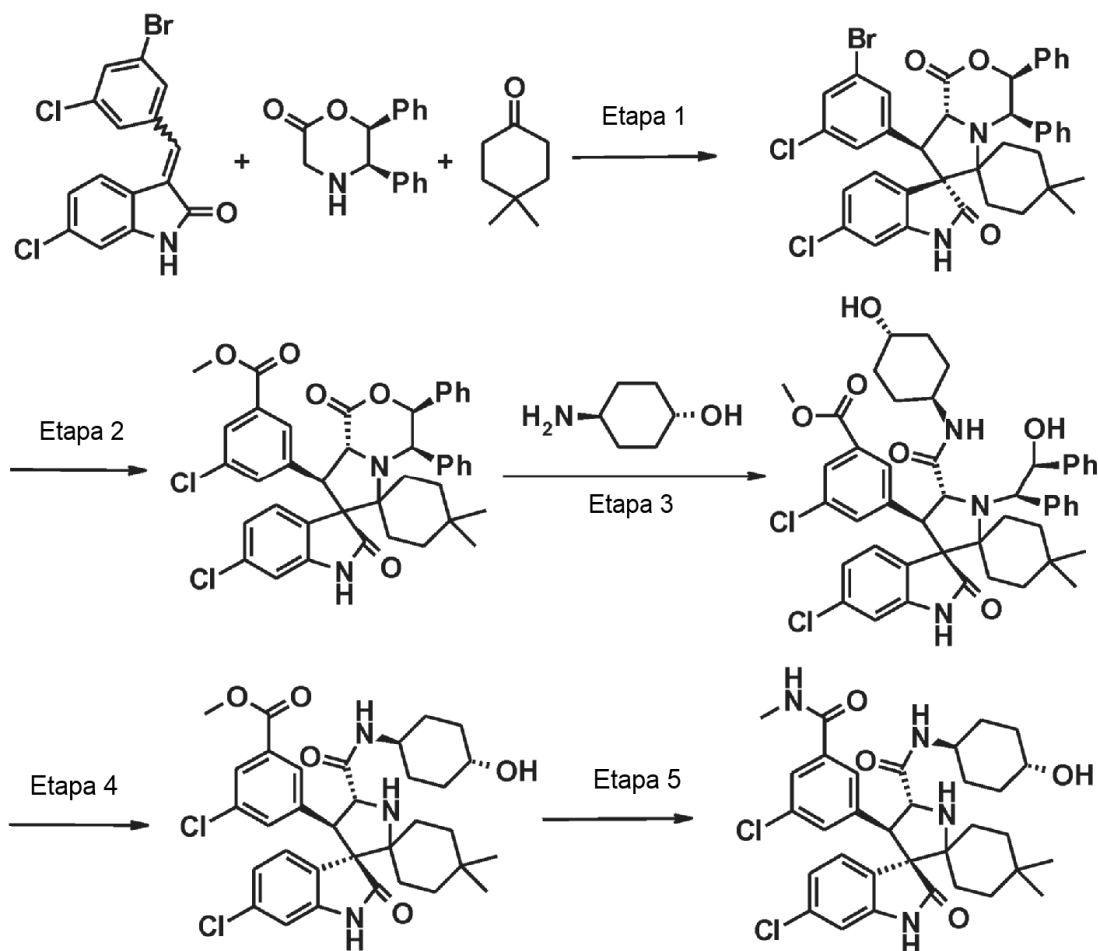
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,12-1,18 (1H, m), 1,26-1,29 (1H, m), 1,41-1,48 (2H, m), 1,58-1,68 (5H, m), 2,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,22-2,32 (2H, m), 2,61 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,83 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,26 (1H, s), 3,48-3,51 (1H, m), 3,56-3,58 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,82-3,84 (1H, m), 3,89-3,91 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,86 (1H, s), 4,97-5,01 (2H, m), 5,53 (1H, s), 6,40 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,79 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,13 (4H, m), 7,21-7,23 (3H, m), 7,42 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,0 Hz).

25 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (288 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 140 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,15-1,21 (2H, m), 1,33-1,35 (1H, m), 1,43-1,48 (1H, m), 1,56-1,59 (3H, m), 1,76-1,79 (4H, m), 2,06 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,17 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,37-3,40 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,77-3,80 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 4,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,65 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 605 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-8'-(3-bromo-5-clorofenil)-6"-cloro-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1H)-diona

5 Se usó el compuesto (4,25 g, 11,5 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 10 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 3,44 g (41%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,49 (3H, s), 0,65 (3H, s), 0,83-0,93 (1H, m), 1,12-1,29 (3H, m), 1,34-1,44 (1H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,80 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,62-6,68 (1H, m), 6,70-6,74 (1H, m), 6,79-6,85 (2H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,07-7,19 (6H, m), 7,20-7,25 (3H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,48 (1H, s). EM (FAB) m/z: 729 (M + H)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] 3-cloro-5-[(3'S,4'R,8'R,8a'R)-6"-cloro-4,4-dimetil-1',2"-dioxo-3',4'-difenil-1",2",3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-8'-il]benzoato de metilo

15 Se disolvió el compuesto (3,14 g, 4,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en dimetilsulfóxido (40 ml) y metanol (40 ml), se añadieron trietilamina (0,71 ml, 5,16 mmol) y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaldio (II) y diclorometano (351 mg, 0,43 mmol) y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 90 °C durante 2 días en atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] para dar 0,40 g (13%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 EM (FAB) m/z: 709 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] 3-cloro-5-[(4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxociclohexil)carbamoil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il]benzoato de metilo

25 Se usó el compuesto (312 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 302 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (FAB) m/z: 824 (M + H)<sup>+</sup>.

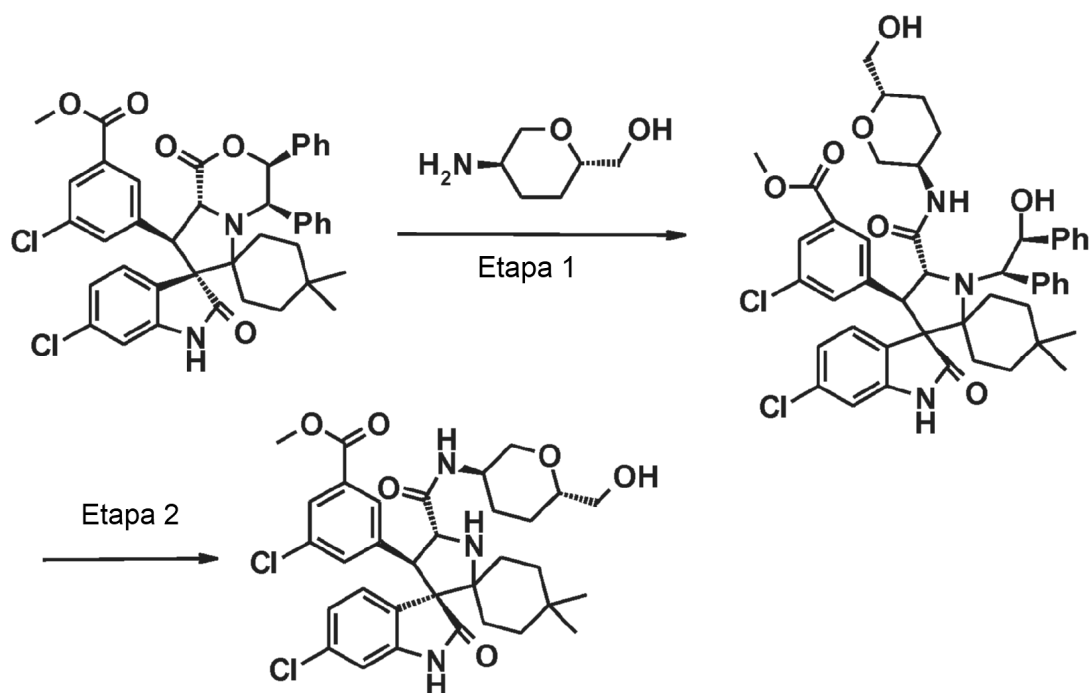
[Etapa 4] 3-cloro-5-((3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il)benzoato de metilo

Se usó el compuesto (301 mg, 0,37 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 con refrigeración con hielo para dar 104 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,11-1,55 (10H, m), 1,59-1,80 (2H, m), 1,93-2,06 (4H, m), 3,26 (1H, s), 3,60-3,75 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,53-7,58 (1H, m), 7,63 (1H, s a), 7,72-7,77 (1H, m). EM (IEN) m/z: 628 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 5] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metilcarbamoil)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 N (0,19 ml, 0,19 mmol) a una solución en metanol (4 ml) del compuesto (81 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante adición de ácido clorhídrico 1 N y después se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se añadió diclorometano (4 ml) al residuo, después se añadieron clorhidrato de metilamina (26 mg, 0,39 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,77 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH [metanol:acetato de etilo = 5:95 (v/v)] para dar 42 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,08-1,24 (2H, m), 1,27-1,45 (5H, m), 1,48-1,63 (2H, m), 1,72-1,85 (3H, m), 1,87-2,02 (4H, m), 2,85 (3H, s), 3,51-3,67 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,62 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,56 (2H, m). EM (IEN) m/z: 627 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22



[Etapa 1] 1,5-anhidro-2-[[[(4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbamoil]amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

Se le añadió el compuesto (253 mg, 2,20 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 a una solución de sulfolano (9 ml) del compuesto (1,27 g, 1,79 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 21 y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 70 °C durante 28 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] para dar 511 mg (34%) del compuesto del título



en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (FAB) m/z: 840 (M + H)<sup>+</sup>.

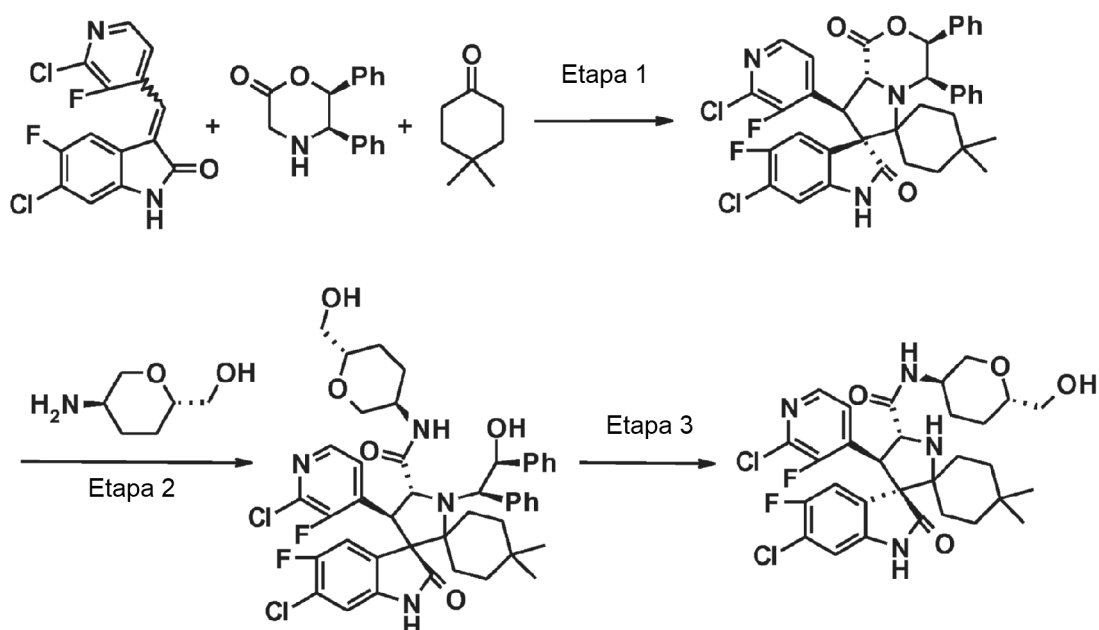
[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-[[{(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

- 5 Se usó el compuesto (498 mg, 0,592 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 252 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,23 (2H, m), 1,26-1,49 (2H, m), 1,50-1,68 (3H, m), 1,71-1,87 (4H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 3,10-3,24 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,44-3,54 (2H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,92-4,00 (1H, m), 4,26 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,38-7,43 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,69 (1H, m), 7,70-7,74 (1H, m).

- 10 EM (IEN) m/z: 644 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23



- 15 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5"-fluoro-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1"H)-diona

Se usó el compuesto (981 mg, 3,0 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 11 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,20 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,22 (3H, s), 0,55 (3H, s), 0,97-1,00 (3H, m), 1,29-1,38 (3H, m), 1,74 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,74 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,05-7,07 (3H, m), 7,11-7,16 (3H, m), 7,21-7,22 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 5,0 Hz).

- 20 [Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5"-fluoro-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (275 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (131 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 22 para dar 205 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

- 30 EM (IEN) m/z: 819 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5"-fluoro-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

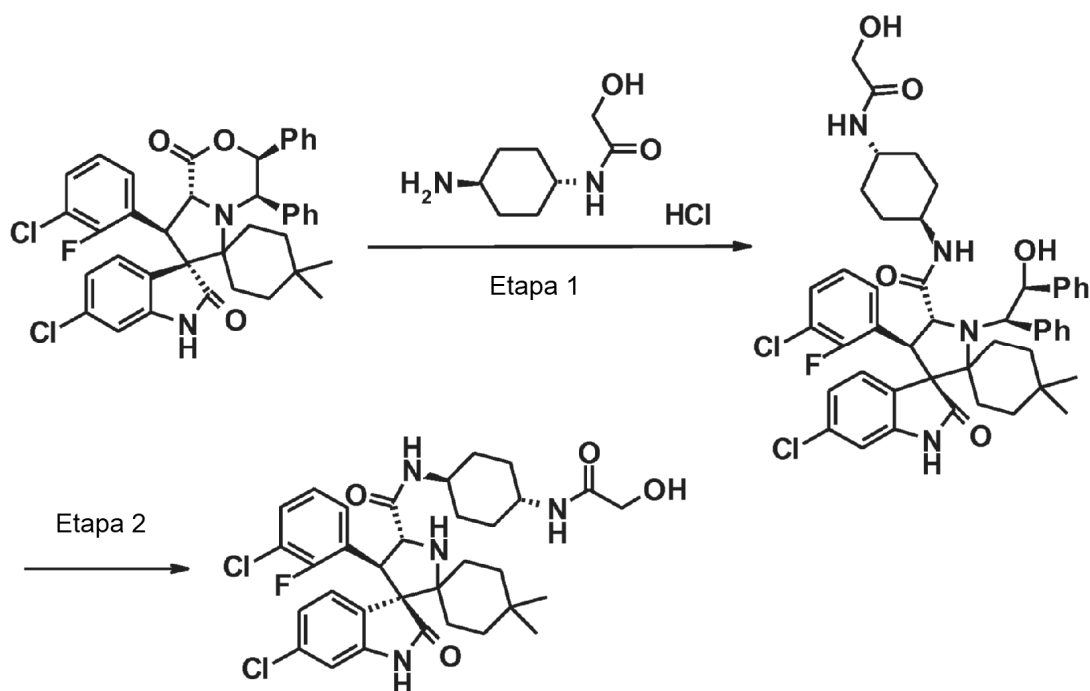
Se usó el compuesto (205 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 73 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido

incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,70 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,12-1,22 (2H, m), 1,38-1,46 (2H, m), 1,57-1,63 (3H, m), 1,71-1,84 (4H, m), 2,07 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,17 (1H, t,  $J = 10,5$  Hz), 3,39 (1H, dd,  $J = 11,0, 5,0$  Hz), 3,50 (2H, d,  $J = 5,0$  Hz), 3,74-3,82 (1H, m), 3,93 (1H, dd,  $J = 11,0, 4,6$  Hz), 4,55 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 4,67 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 6,4$  Hz), 7,48 (1H, dd,  $J = 9,2, 1,8$  Hz), 7,65 (1H, t,  $J = 5,0$  Hz), 8,06 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz).

EM (IEN)  $m/z$ : 623 ( $M + H$ ) $^+$ .

### Ejemplo 24



10 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{trans-4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

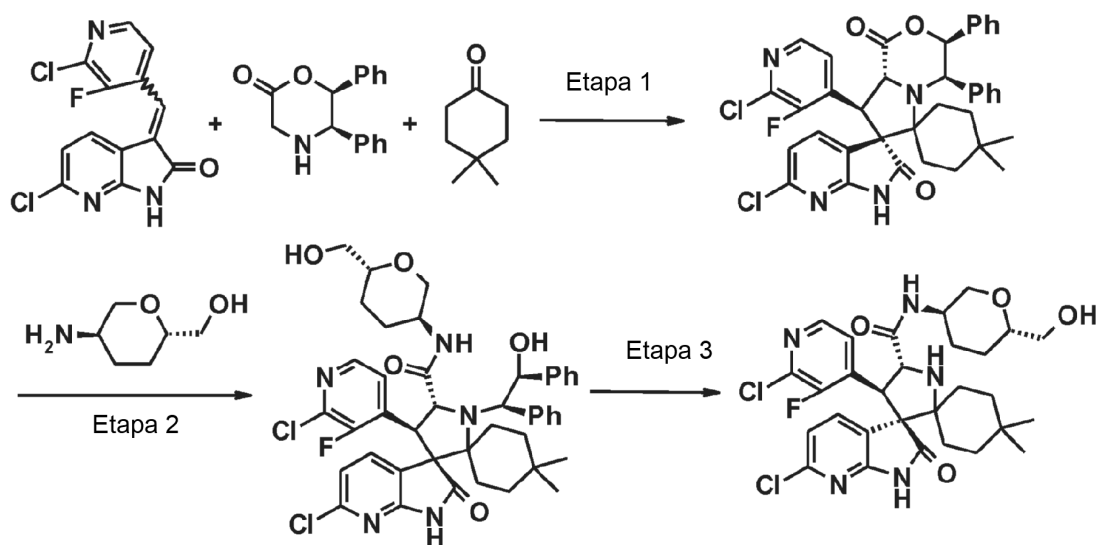
Se usaron el compuesto (150 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 y clorhidrato de N-(trans-4-aminociclohexil)-2-hidroxiacetamida (331 mg, 1,23 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 58 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
EM (IEN)  $m/z$ : 841 ( $M + H$ ) $^+$ .

15 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{trans-4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (58 mg, 0,07 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 18 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,07-1,65 (10H, m), 1,74-2,03 (6H, m), 3,55-3,81 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,49 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 4,67 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 6,73 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 6,99-7,07 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,57-7,65 (1H, m).  
EM (IEN)  $m/z$ : 645 ( $M + H$ ) $^+$ .

## Ejemplo 25



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-1',2''(1''H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (1,46 g, 4,71 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,90 g (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,21 (3H, s), 0,55 (3H, s), 0,93-1,07 (3H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 1,33-1,42 (2H, m), 1,72-1,79 (1H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,84 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,71-6,75 (2H, m), 7,04-7,08 (3H, m), 7,09-7,18 (3H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 4,6 Hz).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

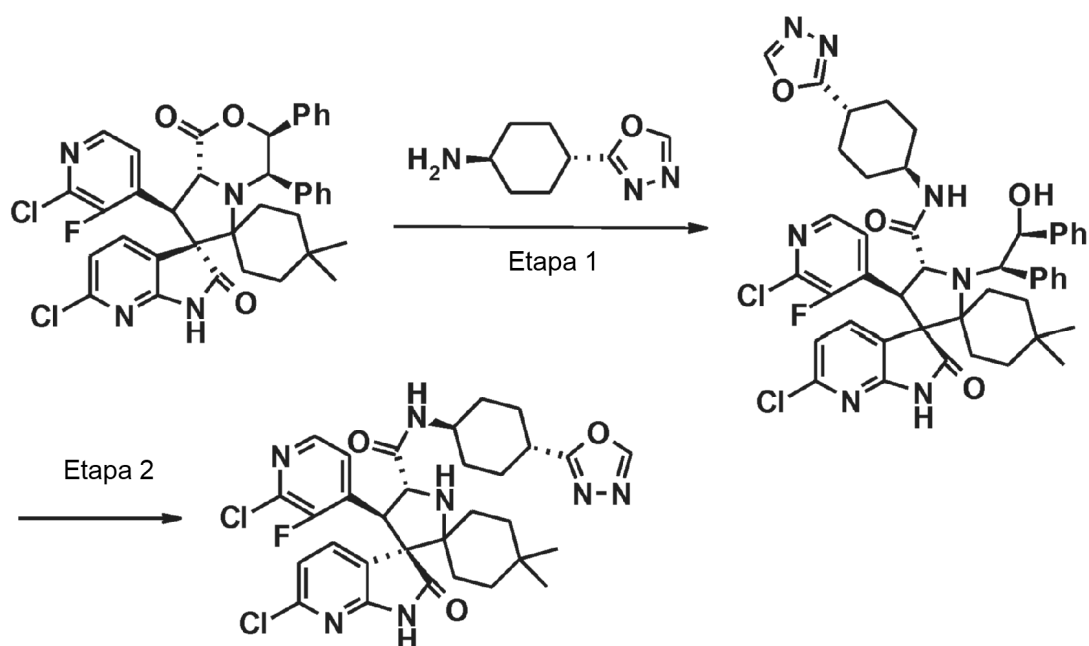
- 15 Se usaron el compuesto (204 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (120 mg, 0,91 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 136 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo parduzco de una mezcla de isómeros.  
EM (IEN) m/z: 802 (M + H)<sup>+</sup>.

20 [Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

- Se usó el compuesto (136 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 59 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,13-1,28 (2H, m), 1,33-1,76 (8H, m), 1,99-2,13 (2H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,39-3,47 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 4,04-4,11 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,5, 2,3 Hz), 7,97 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 606 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (202 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 25 y el compuesto (176 mg, 1,05 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 142 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo.

EM (IEN) m/z: 838 (M + H)<sup>+</sup>.

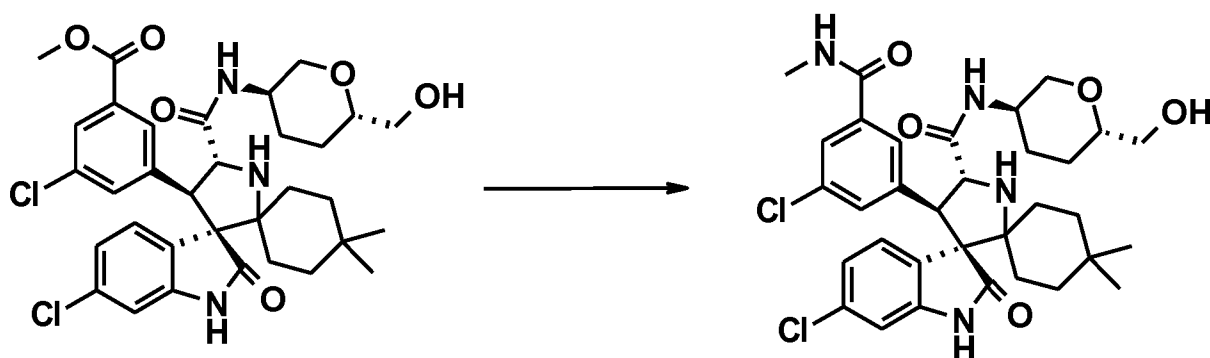
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (142 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 72 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,14-1,29 (2H, m), 1,31-1,44 (3H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 1,57-1,82 (5H, m), 2,09-2,29 (4H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,17-3,40 (1H, m), 3,74-3,83 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30-8,38 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 642 (M + H)<sup>+</sup>.

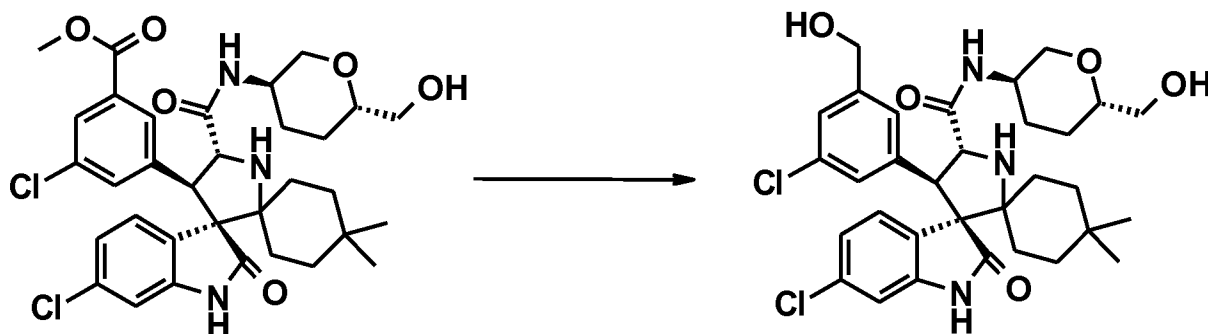
## Ejemplo 27



1,5-anhidro-2-[[{(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metilcarbamoil)fenil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil]amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

Se usó el compuesto (82 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 22 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 5 del ejemplo 21 para dar 31 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,24 (2H, m), 1,26-1,38 (1H, m), 1,38-1,49 (1H, m), 1,49-1,66 (3H, m), 1,70-1,86 (4H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,85 (3H, s), 3,12-3,21 (1H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,73-3,83 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,57 (2H, m). EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

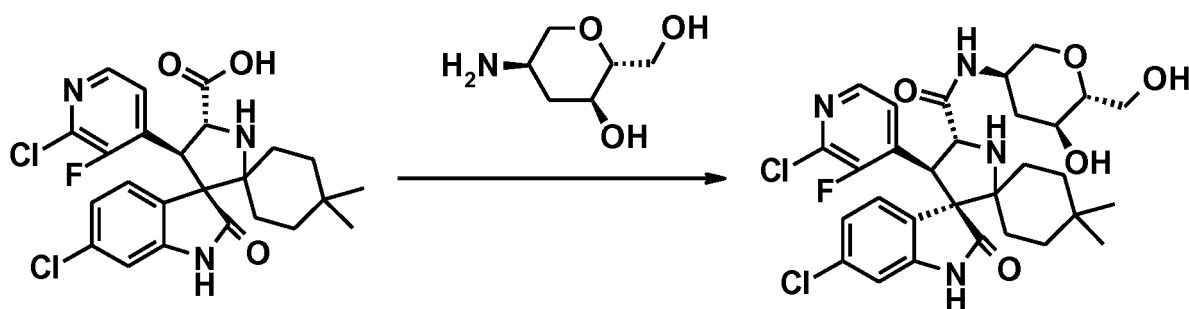


10 (3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-[3-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se añadió lentamente borohidruro de litio (26 mg, 1,25 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (107 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 22 a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 1:9 (v/v)] para dar 69 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,04-1,24 (2H, m), 1,26-1,49 (2H, m), 1,50-1,65 (3H, m), 1,68-1,87 (4H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 3,06-3,20 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,40 (2H, s), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,97-7,02 (1H, m), 7,03-7,15 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz). EM (IEN) m/z: 616 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29

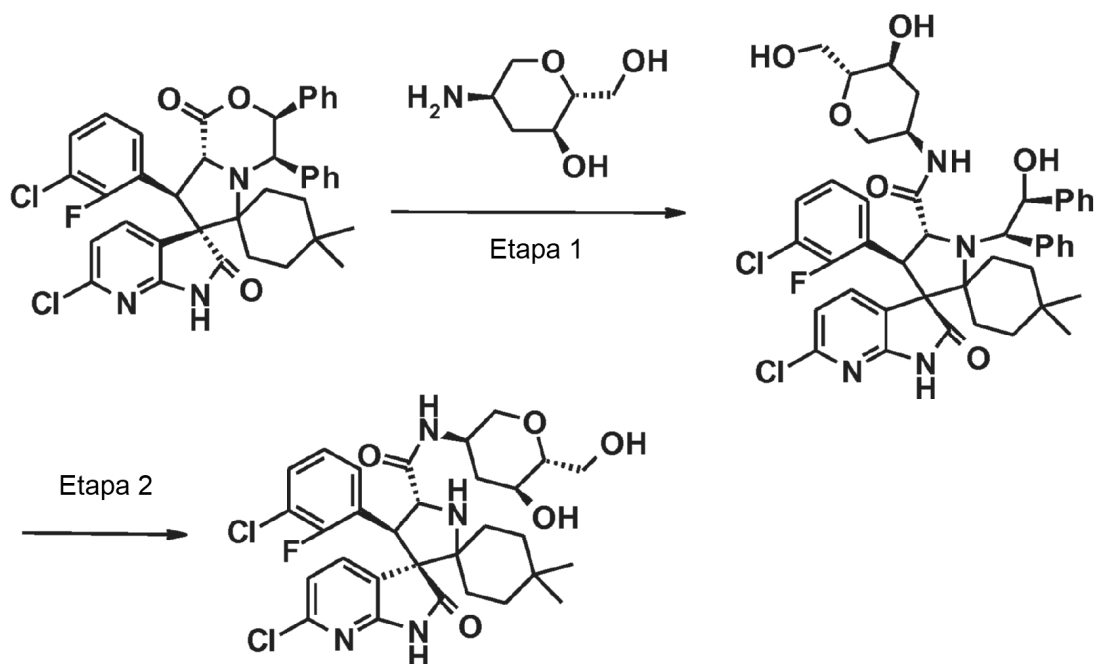


25  
30 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-[2-cloro-3-fluoropiridin-4-il]-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (39 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 68 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,27 (4H, m), 1,36-1,79 (5H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,55 (1H, s a), 3,04-3,13 (1H, m), 3,14-3,21 (1H, m), 3,68-3,90 (3H, m), 3,95-4,07 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,10 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,47-7,60 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz). EM (IEN) m/z: 621 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 30



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (170 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2 y el compuesto (145 mg, 0,98 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 100 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z: 815 (M-H).

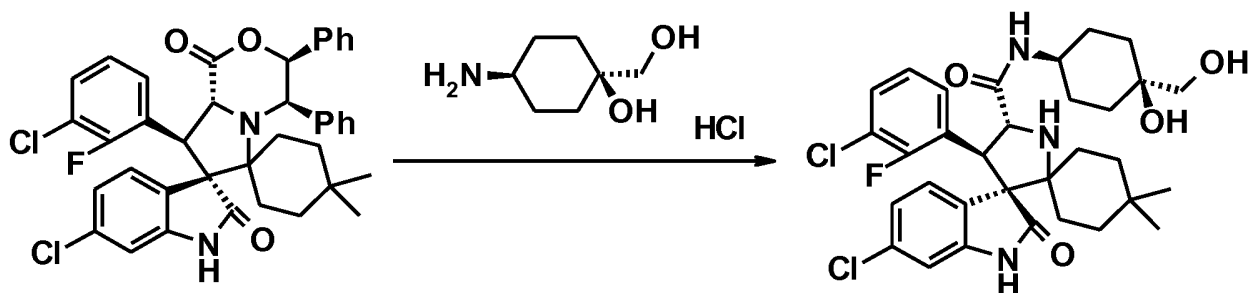
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (99 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 44 mg (58%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,28 (3H, m), 1,35-1,81 (6H, m), 2,31-2,56 (2H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 3,68-3,90 (3H, m), 3,94-4,08 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,94-7,01 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,21 (1H, m), 7,43-7,56 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 2,5 Hz), 7,88 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 621 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 31



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

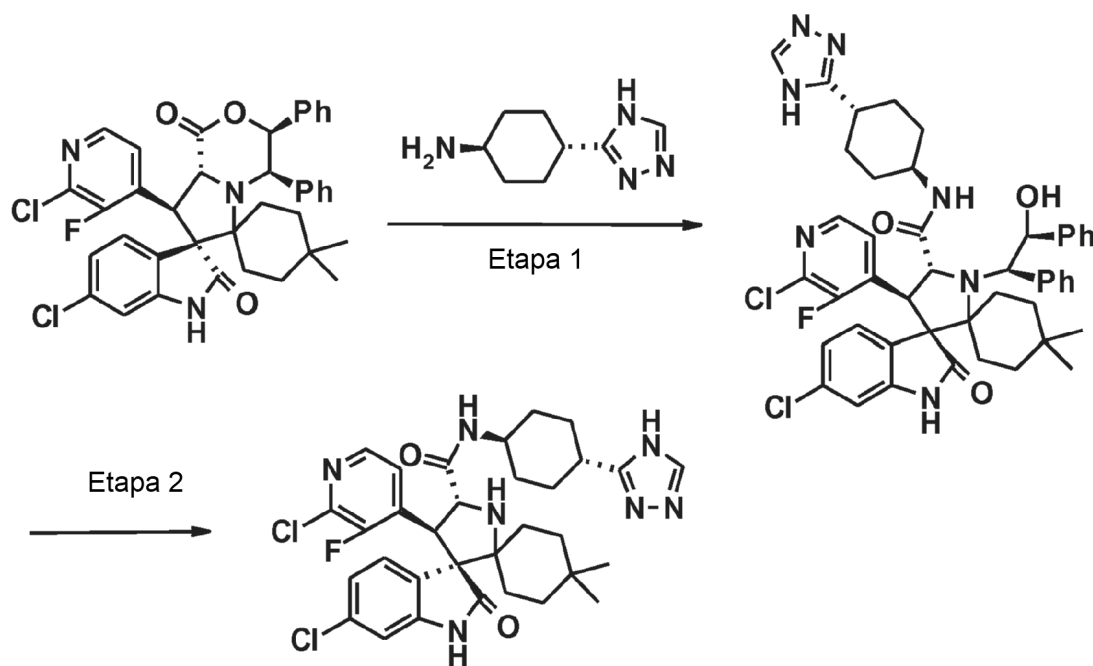
Se añadió trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) a una solución en metanol (2 ml) del compuesto (201 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 y el compuesto (278 mg, 1,53 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 15 y

se agitó la mezcla resultante con calentamiento durante una noche a 60 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)]. Se disolvió el sólido obtenido en acetonitrilo (1,8 ml) y agua (0,6 ml), se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (136 mg, 0,25 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió carbonato potásico (69 mg, 0,50 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida, se añadió cloroformo (9 ml), metanol (1 ml) y gel de sílice (1 g) al residuo obtenido y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)] para dar 32 mg (17%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,96 (1H, td, J = 14,1, 4,1 Hz), 1,10-1,14 (1H, m), 1,22-1,26 (1H, m), 1,35-1,59 (11H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,94 (1H, s), 4,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,49 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,55 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,52 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (154 mg, 0,23 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 y el compuesto (115 mg, 0,69 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 16 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 130 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

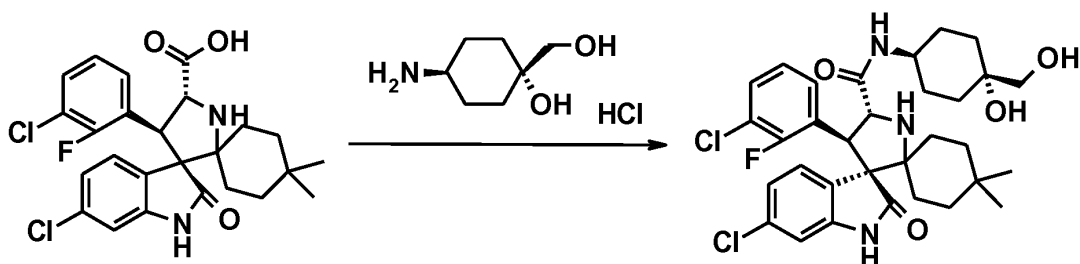
EM (IEN) m/z: 835 (M-H)<sup>-</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (130 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 77 mg (77%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

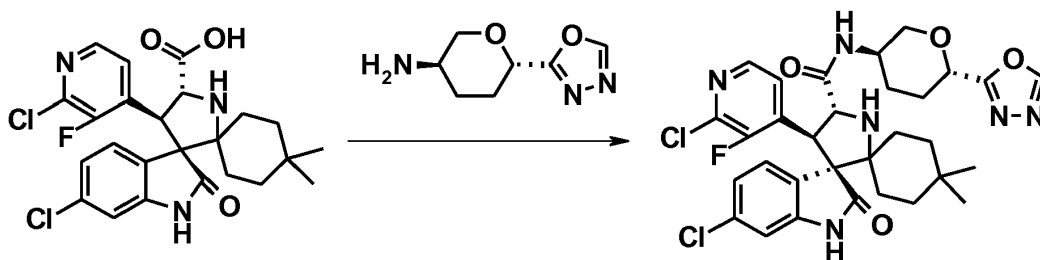
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,10-1,89 (12H, m), 2,08-2,25 (4H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 3,72-3,87 (2H, m), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05-7,10 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 640 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33**

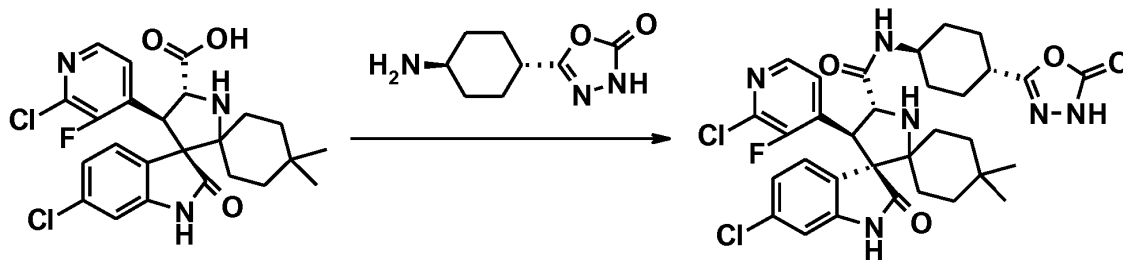
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (108 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (0,27 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 17 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 93 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,92-1,00 (1H, m), 1,10-1,14 (1H, m), 1,24-1,63 (10H, m), 1,69-1,77 (4H, m), 3,26 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,51 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,68 (1H, s), 4,02 (1H, s), 4,38-4,45 (2H, m), 4,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,53 (1H, s).
- EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34**

- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (81 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (34 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 72 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,36-1,43 (1H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,61-1,82 (4H, m), 2,11-2,29 (3H, m), 3,21-3,43 (2H, m), 3,99-4,08 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 9,7, 2,9 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,51 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, s). EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.
- 25

**Ejemplo 35**

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 30 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (31 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 19 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 53 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido de color

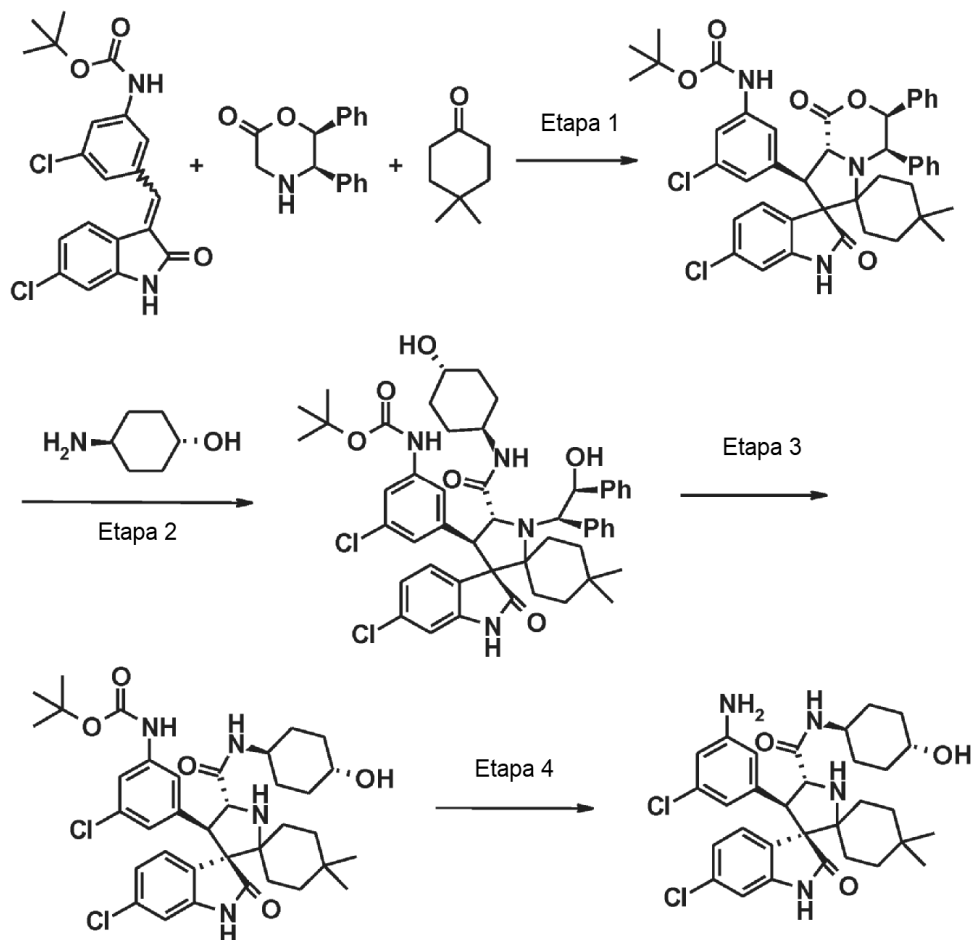


amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,80 (12H, m), 2,06-2,19 (4H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 3,19-3,40 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,76 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36



10 [Etapa 1] {3-cloro-5-[(3'S,4'R,8'R,8a'R)-6"-cloro-4,4-dimetil-1',2"-dioxo-3',4'-difeníl-1",2",3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-8'-il]fenil}carbamato de *terc*-butilo

Se usó el compuesto (2,41 g, 6,16 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 20 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 859 mg (18%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (FAB) m/z: 766 (M + H)<sup>+</sup>.

15 [Etapa 2] (3-cloro-5-[(4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il]fenil)carbamato de *terc* butilo

Se usó el compuesto (842 mg, 1,10 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 1 para dar 621 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

EM (FAB) m/z: 881 (M + H)<sup>+</sup>.

20 [Etapa 3] (3-cloro-5-[(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il]fenil)carbamato de *terc* butilo

Se usó el compuesto (610 mg, 0,69 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 338 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,08-1,64 (18H, m), 1,68-1,84 (3H, m), 1,87-2,02 (4H, m),

3,48-3,68 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz).

EM (FAB)  $m/z$ : 685 (M + H)<sup>+</sup>.

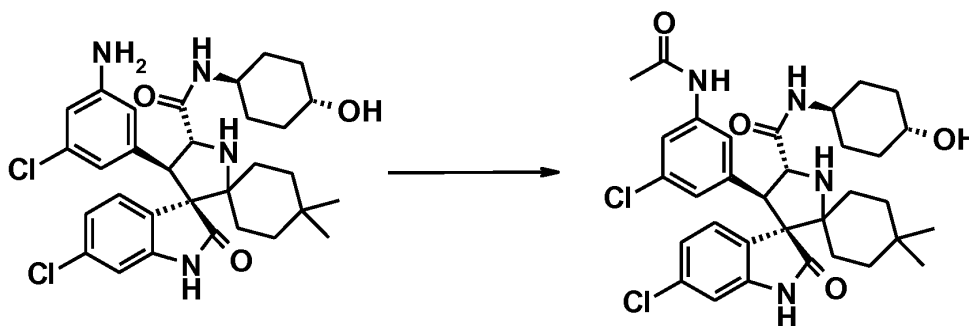
5 [Etapa 4] (3'R,4'R,5'R)-4'-(3-amino-5-clorofenil)-6"-cloro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (1,16 ml, 4,64 mmol) a una solución en 1,4-dioxano (6 ml) del compuesto (321 mg, 0,47 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 1:4 (v/v)] para dar 248 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,05-1,22 (2H, m), 1,24-1,42 (5H, m), 1,48-1,61 (2H, m), 1,69-1,82 (3H, m), 1,86-2,01 (4H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,34-6,37 (1H, m), 6,41-6,46 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz).

15 EM (IEN)  $m/z$ : 585 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37



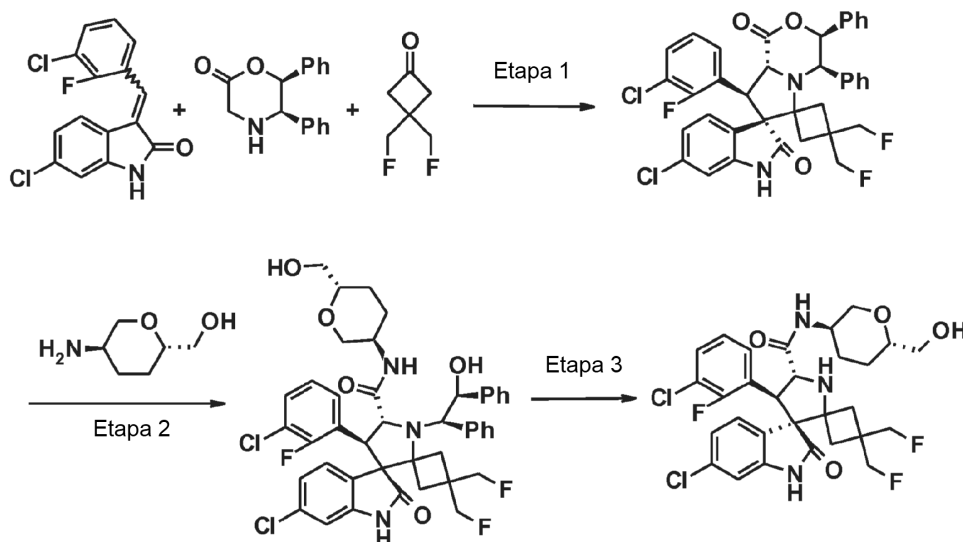
20 (3'R,4'R,5'R)-4'-(3-acetamido-5-clorofenil)-6"-cloro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (101 mg, 0,172 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo 36 y ácido acético (0,015 ml, 0,26 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 53 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,08-1,22 (2H, m), 1,27-1,42 (5H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 1,86-2,02 (4H, m), 2,04 (3H, s), 3,51-3,66 (2H, m), 4,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,86-6,88 (1H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57-7,59 (1H, m).

EM (IEN)  $m/z$ : 627 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 38



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1"H)-diona

Se usaron el compuesto (5,44 g, 21,5 mmol) usado como material de partida en la etapa 1 del ejemplo 1 (WO2006/091646) y el compuesto (2,88 g, 21,5 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 10,2 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,95 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,26 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,79 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,88 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,82-4,02 (2H, m), 4,14-4,34 (2H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,19-5,23 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85-6,92 (3H, m), 6,95-7,01 (1H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,18-7,25 (9H, m), 7,56 (1H, s).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

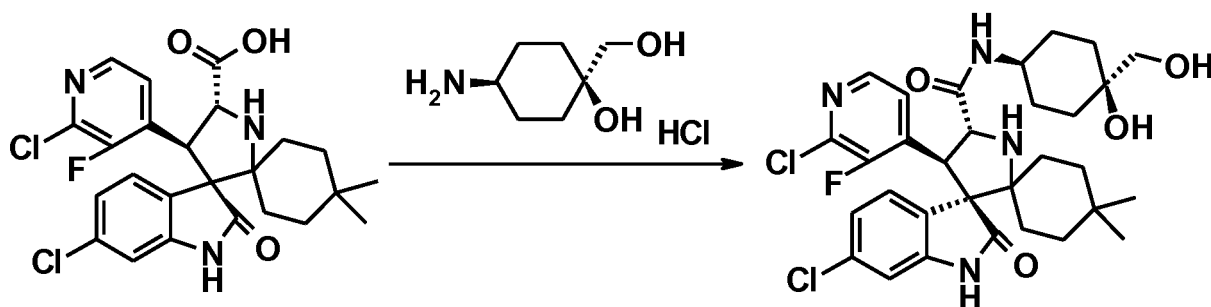
Se usó el compuesto (300 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 233 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12-1,27 (1H, m), 1,42-1,69 (3H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,85 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,23-3,31 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,45-3,53 (1H, m), 3,57 (1H, dd, J = 11,7, 3,0 Hz), 3,79-3,86 (2H, m), 3,91-4,02 (1H, m), 4,06-4,26 (3H, m), 4,43-4,62 (3H, m), 4,85 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,59-5,64 (1H, m), 6,49-6,55 (1H, m), 6,74 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,79-6,83 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,06-7,30 (10H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,72 (1H, s).

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (200 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 66 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,49 (1H, m), 1,52-1,64 (1H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 1,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,03-2,13 (2H, m), 2,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,10 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,74-3,94 (4H, m), 4,38 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,58-4,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,19-7,26 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,52-7,57 (1H, m). EM (IEN) m/z: 612 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 39

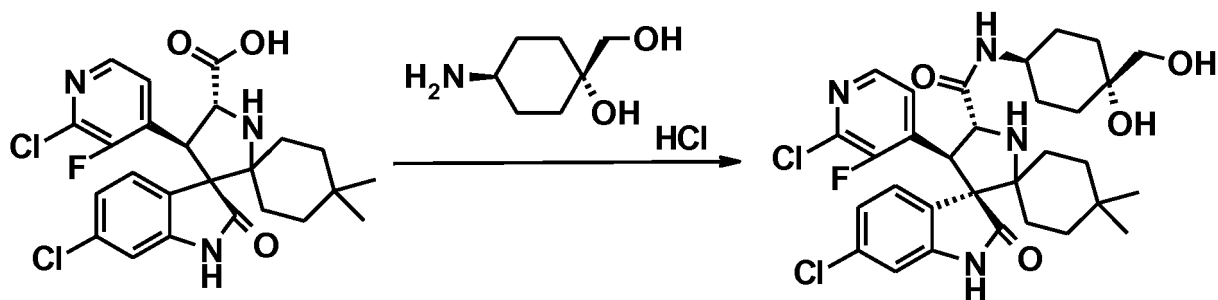


(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,33 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 15 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 63 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,93-1,00 (1H, m), 1,11-1,15 (1H, m), 1,23-1,25 (1H, m), 1,36-1,60 (11H, m), 1,67-1,77 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,38-3,47 (1H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 3,96 (1H, s), 4,43 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,49 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,61 (1H, s). EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

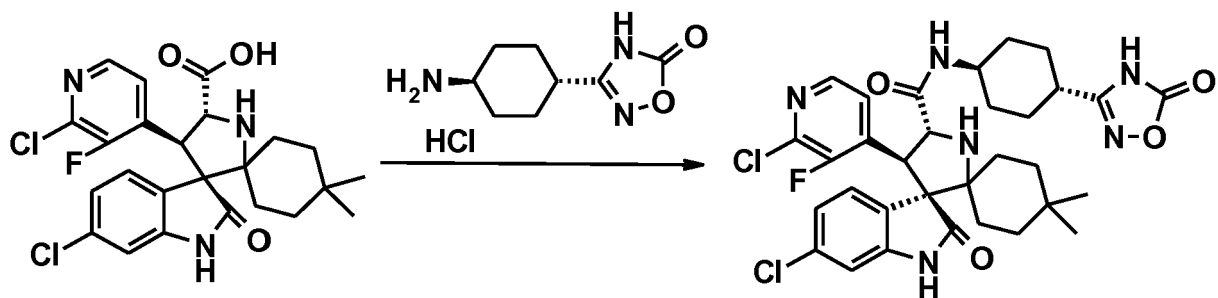
## Ejemplo 40



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,24 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 17 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 67 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,97 (1H, dt, J = 5,5, 13,3 Hz), 1,11-1,15 (1H, m), 1,24-1,75 (14H, m), 3,27 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,56-3,59 (1H, m), 3,69 (1H, s), 4,03 (1H, s), 4,43-4,53 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,5 Hz), 10,62 (1H, s). EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.
- 10

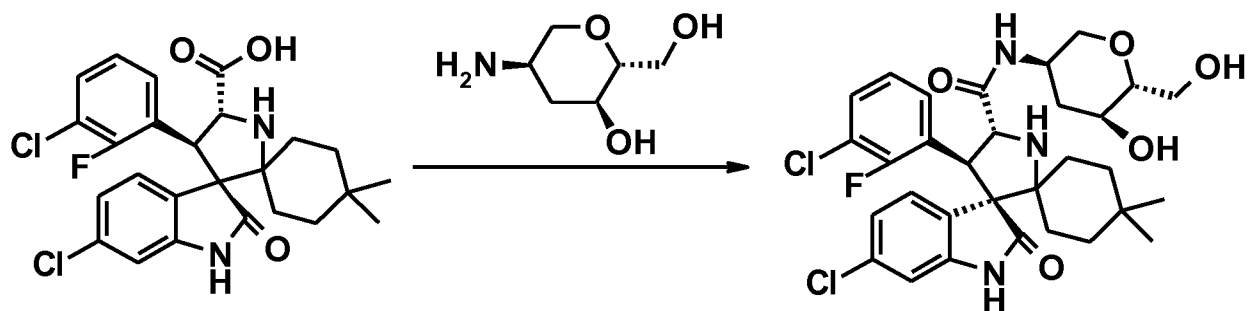
## Ejemplo 41



- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (84 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (46 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 7 del ejemplo de referencia 22 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 87 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,10-1,24 (2H, m), 1,32-1,67 (7H, m), 1,75-1,84 (3H, m), 1,98-2,12 (4H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,65-7,69 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 5,2 Hz). EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 42



- 25 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

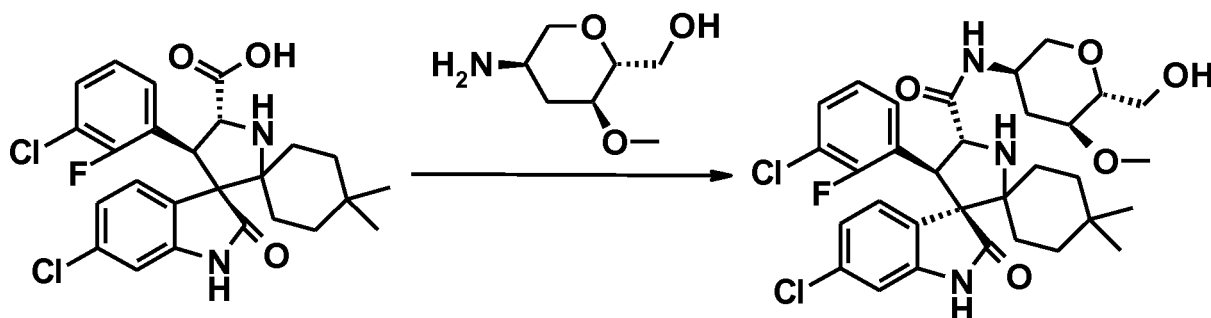
Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (34 mg, 0,23

mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 67 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,07-1,88 (9H, m), 2,24-2,34 (1H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 3,45-3,65 (2H, m), 3,80-3,95 (3H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 620 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43



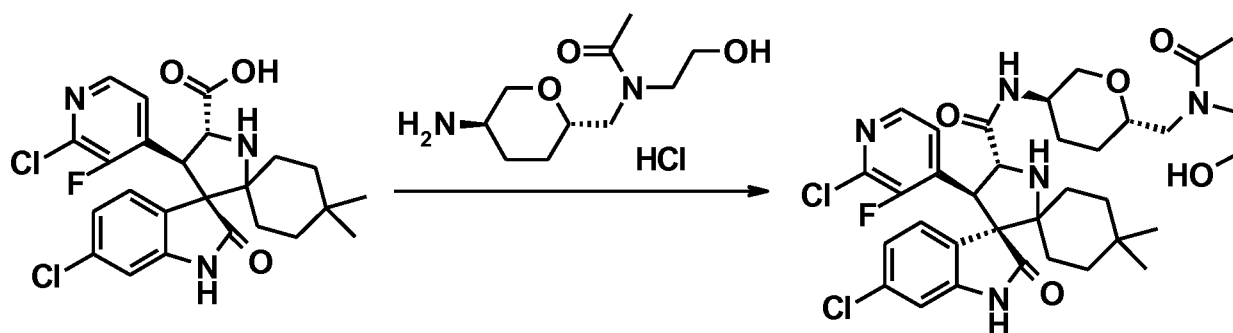
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (34 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 23 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 69 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,07-1,91 (9H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 3,08-3,27 (3H, m), 3,39 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 11,7, 5,7 Hz), 3,74-3,93 (3H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,56-7,64 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 634 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 44

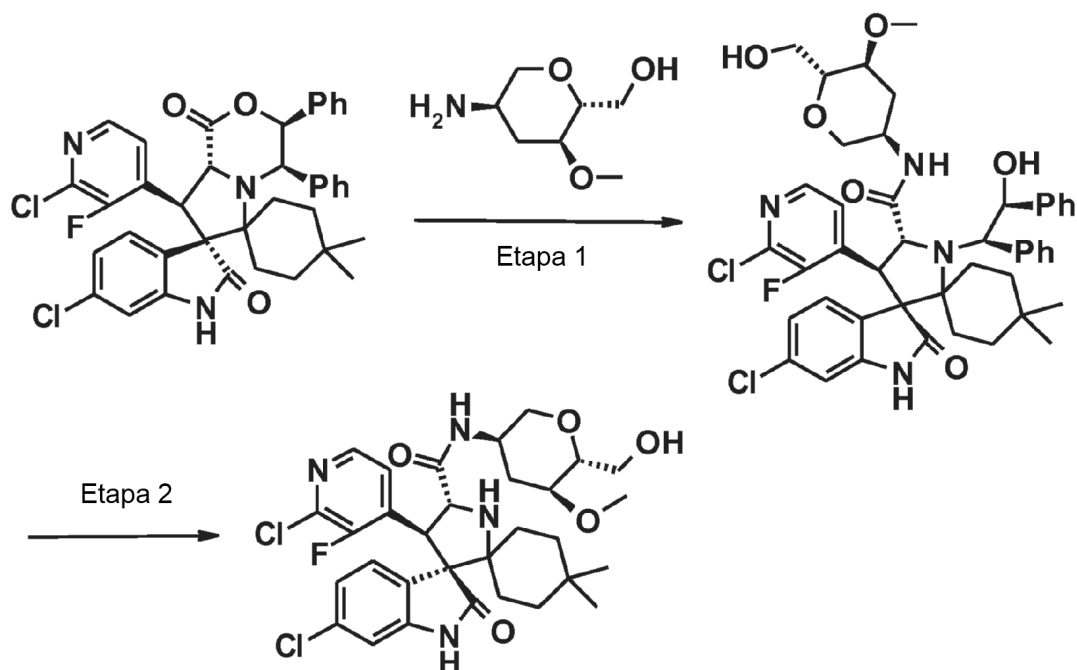


(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-[[acetil(2-hidroxi)etil]amino]metil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (237 mg, 0,48 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (142 mg) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 24 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 171 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,24 (2H, m), 1,32-1,84 (9H, m), 2,08-2,13 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J = 14,2, 9,3 Hz), 3,09 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,18-3,31 (2H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 3,62-3,76 (3H, m), 3,82-3,92 (2H, m), 4,02 (1H, dd, J = 10,7, 2,9 Hz), 4,40-4,46 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 9,2, 4,3 Hz), 6,73 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,43-7,52 (3H, m), 8,05 (1H, dd, J = 5,1, 2,2 Hz). EM (IEN) m/z: 690 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 45



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (140 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 y el compuesto (101 mg, 0,63 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 23 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 48 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z: 833 (M + H)<sup>+</sup>.

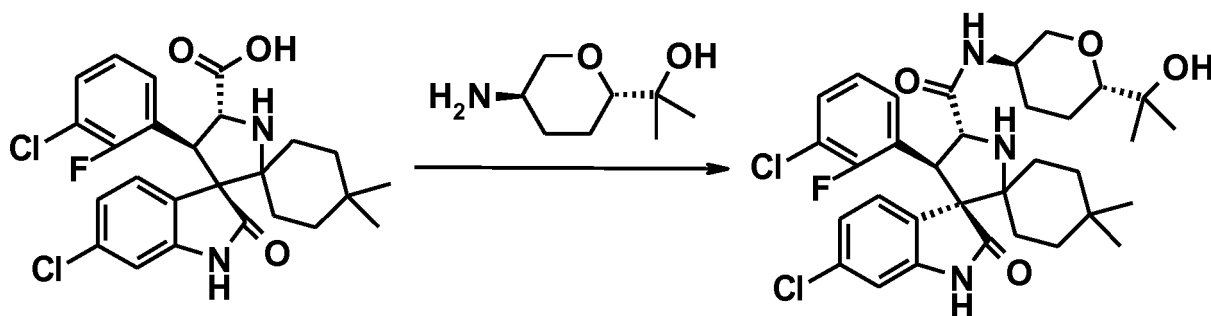
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (48 mg, 0,06 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 26 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,83 (9H, m), 2,09-2,24 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 3,08-3,38 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,66-4,06 (4H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 46



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

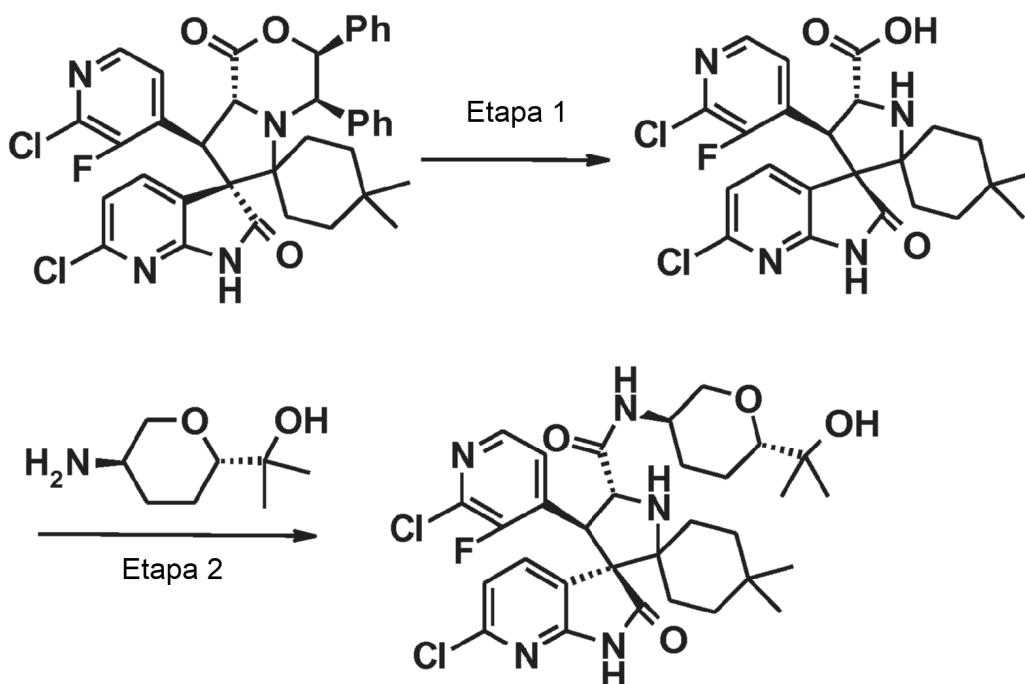
Se usaron el compuesto (40 mg, 0,08 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (16 mg, 0,10

mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 15 mg (28%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,23 (8H, m), 1,32-1,56 (5H, m), 1,57-1,66 (1H, m), 1,69-1,80 (3H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,46-7,54 (2H, m), 7,72 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 47



10 [Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxílico

Se usó el compuesto (406 mg, 0,60 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 25 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 12 para dar 134 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

15 EM (IEN) m/z: 493 (M + H)<sup>+</sup>.

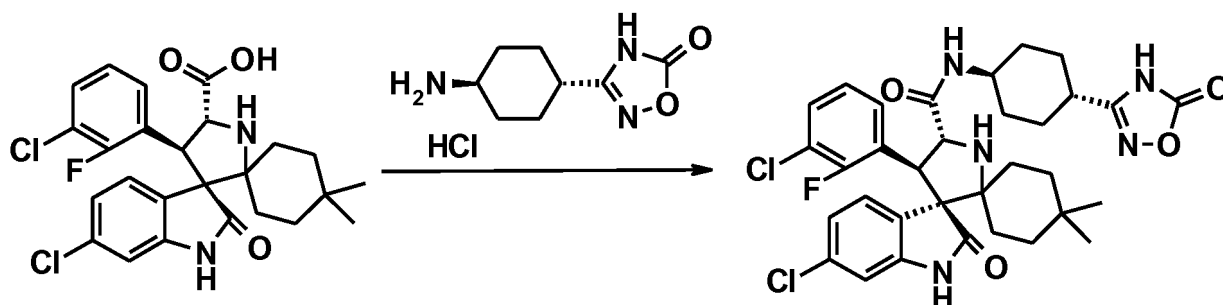
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (65 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (25 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 20 mg (24%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,07-1,82 (16H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 3,05-3,14 (2H, m), 3,17-3,41 (1H, m), 3,80-3,92 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,92 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).

25 EM (IEN) m/z: 634 (M + H)<sup>+</sup>.

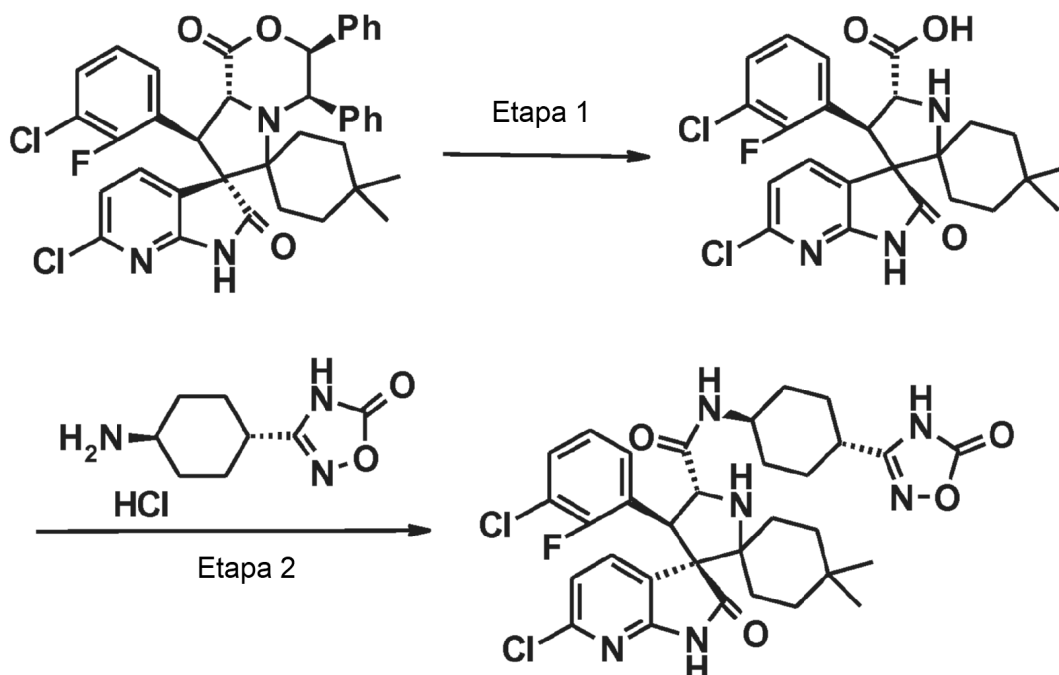
## Ejemplo 48



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (87 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (48 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 7 del ejemplo de referencia 22 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 75 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,09-1,23 (2H, m), 1,27-1,50 (4H, m), 1,52-1,66 (4H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,95-2,12 (4H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 4,48-4,53 (1H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,59-7,64 (1H, m).
- EM (IEN) m/z: 656 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 49



- 15 [Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxílico
- Se usó el compuesto (10,6g, 15,7 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 12 para dar 1,79 g (23%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,61-0,69 (3H, m), 0,84-0,92 (3H, m), 0,99-1,29 (3H, m), 1,33-1,67 (3H, m), 1,73-1,83 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 4,51-4,58 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 6,86-7,30 (3H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,92-7,99 (1H, m), 11,30-11,38 (1H, m).
- 20 EM (IEN) m/z: 492 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-

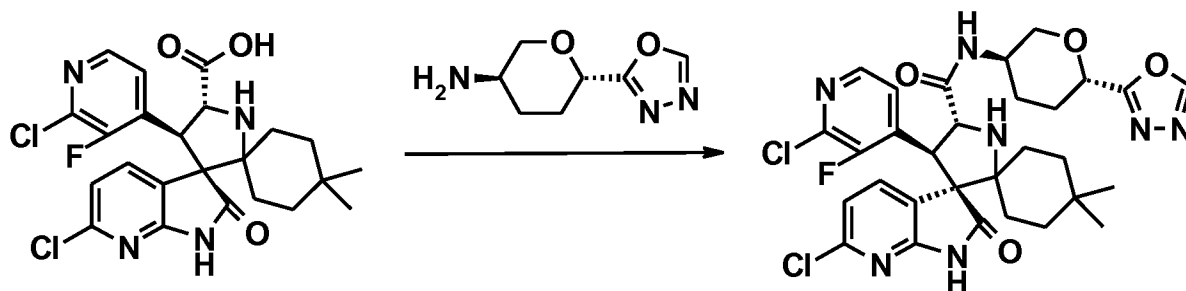


oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (121 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (66 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa 7 del ejemplo de referencia 22 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 56 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,50 (6H, m), 1,52-1,91 (6H, m), 1,96-2,13 (4H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,51-4,60 (2H, m), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,17-7,29 (2H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50**

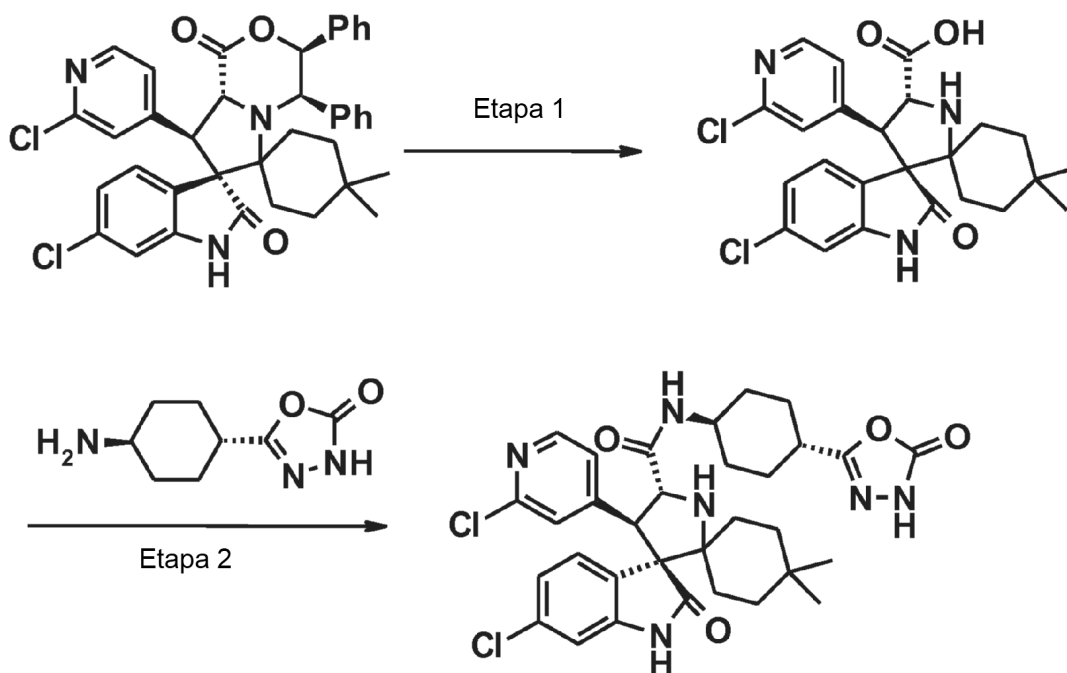


10 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (69 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (28 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 12 mg (14%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,15-1,79 (8H, m), 2,10-2,29 (4H, m), 3,39 (1H, dd, J = 10,9, 9,2 Hz), 3,98-4,07 (1H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 9,7, 2,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 644 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51**



25 [Etapa 1] Ácido (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

Se usó el compuesto (192 g, 294 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 9 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 12 para dar 53,6 g (38%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

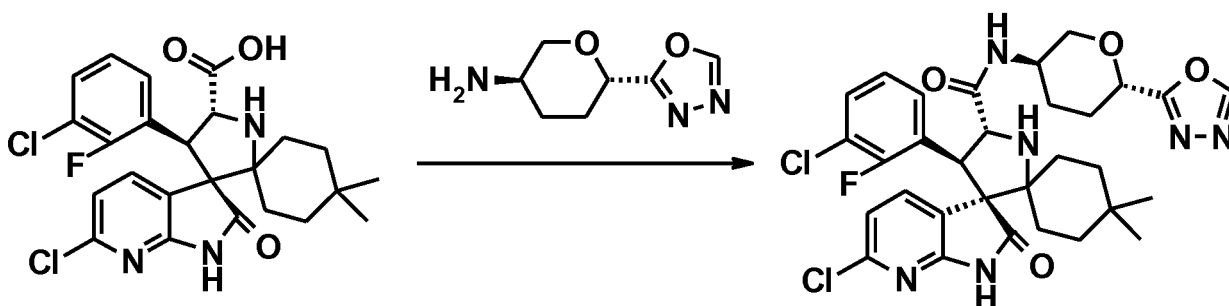
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,76 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,33 (1H, td, J = 14,1, 4,3 Hz), 1,41 (1H, dd, J = 14,0, 2,3 Hz), 1,52 (1H, td, J = 14,1, 3,7 Hz), 1,61 (1H, dd, J = 14,0, 2,3 Hz), 1,80 (1H, td, J = 14,1, 3,4 Hz), 1,95 (1H, dd, J = 14,1, 2,7 Hz), 2,06 (1H, td, J = 14,0, 4,1 Hz), 2,35 (1H, dd, J = 14,2, 3,2 Hz), 4,43 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 5,5 Hz).

10 [Etapa 2] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (37 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 19 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 28 mg (26%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,82 (12H, m), 1,99-2,19 (4H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 3,64-3,68 (1H, m), 4,22 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,62 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 639 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52

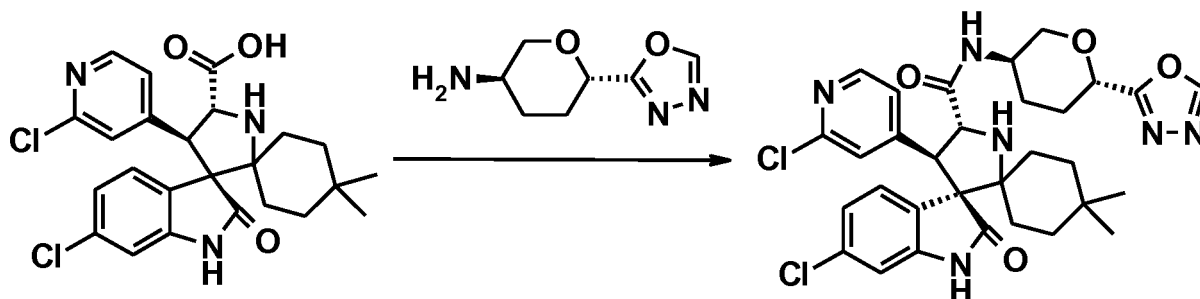


20 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (84 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (35 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 97 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,14-1,27 (2H, m), 1,33-1,44 (1H, m), 1,46-1,58 (2H, m), 1,61-1,86 (4H, m), 2,09-2,29 (3H, m), 3,38 (1H, dd, J = 11,2, 9,5 Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 10,0, 2,6 Hz), 6,94 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,72 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 53



(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

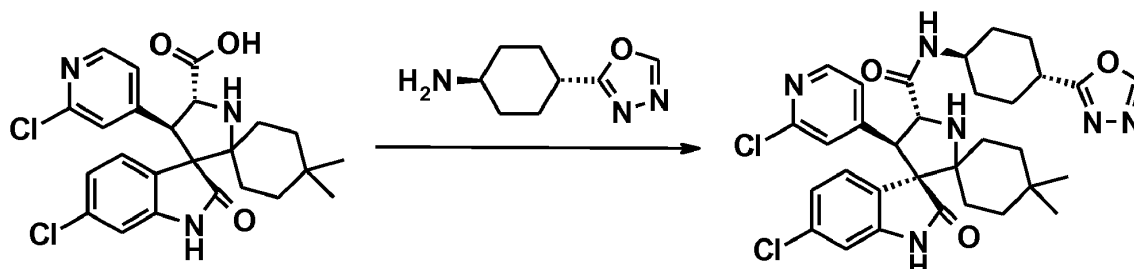
Se usaron el compuesto (81 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (35 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 74 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,33-1,41 (1H, m), 1,43-1,81 (6H, m), 2,10-2,28 (3H, m), 3,22-3,36 (1H, m), 3,41 (1H, dd, J = 10,9, 9,2 Hz), 3,98-4,08 (1H, m), 4,09-4,18 (2H, m), 4,53 (1H,

d, J = 9,2 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 5,2, 1,7 Hz), 7,07-7,09 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 625 (M + H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 54



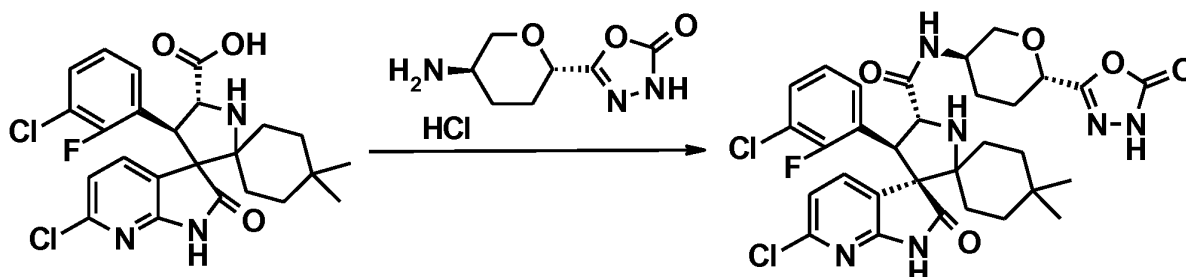
(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (86 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (36 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 81 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,24 (2H, m), 1,32-1,44 (3H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,56-1,83 (5H, m), 2,06-2,29 (4H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,14-3,46 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 5,15, 1,7 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 623 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 55



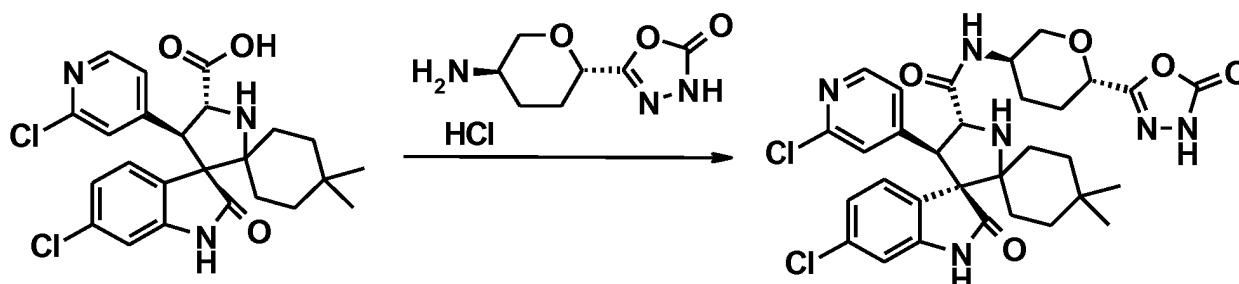
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (76 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (41 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 25 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 67 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,14-1,81 (9H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 3,19-3,28 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz), 4,46-4,52 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-7,01 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,75-7,92 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 659 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 56



30

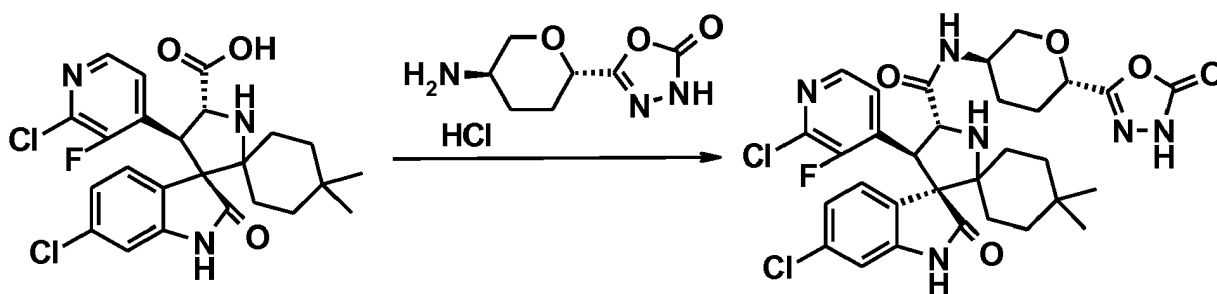
(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (85 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (48 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 25 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 34 mg (29%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,81 (9H, m), 1,94-2,21 (3H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,93-4,04 (1H, m), 4,08-4,17 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70-7,75 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 641 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 57



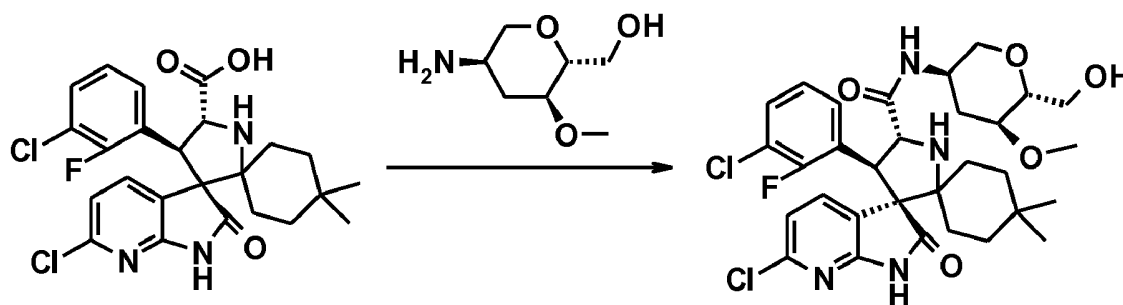
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (81 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (44 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 25 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 57 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,82 (9H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 3,21-3,39 (2H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,9, 3,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,23 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 659 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 58



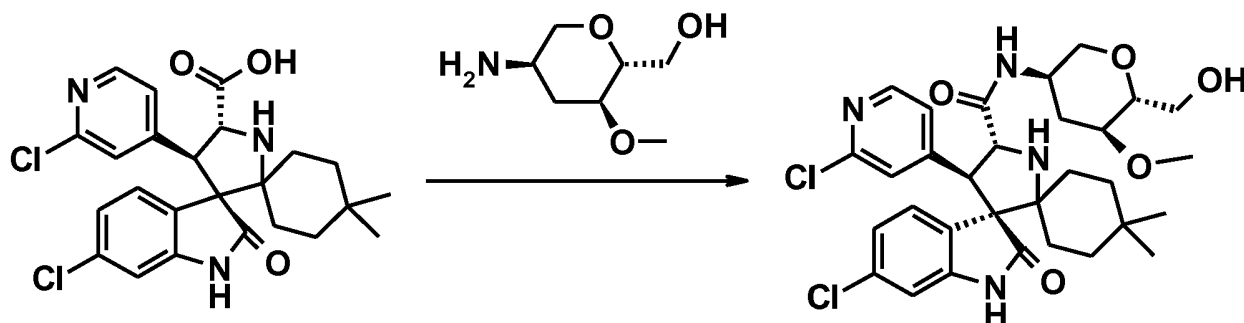
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (30 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 23 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 48 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,16-1,77 (9H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 3,07-3,30 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,67-3,74 (1H, m), 3,81-3,89 (1H, m), 3,94-4,05 (2H, m), 4,44-4,53 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,96-7,03 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,22 (1H, m), 7,44-7,66 (4H, m).

EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

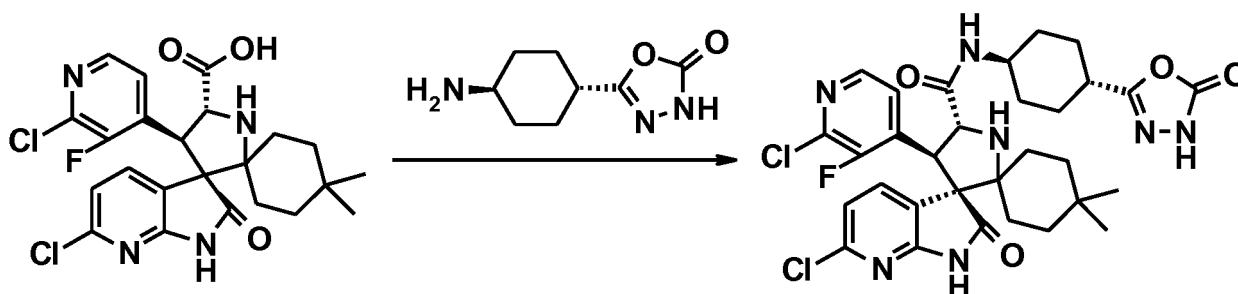
## Ejemplo 59



(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (80 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (36 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 23 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 48 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,13-1,78 (9H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 3,10-3,32 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,67-3,76 (1H, m), 3,82-4,06 (3H, m), 4,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,06-7,13 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 617 (M + H)<sup>+</sup>.

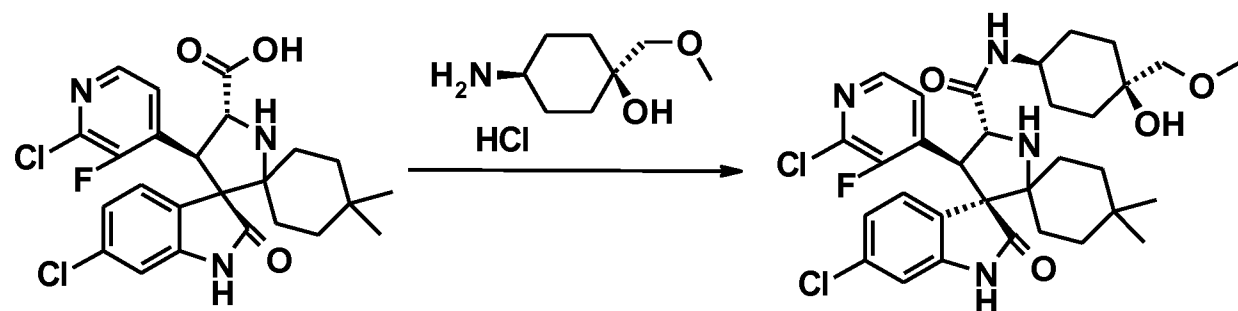
## Ejemplo 60



- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (96 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (43 mg, 0,23 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 19 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 51 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,15-1,84 (12H, m), 1,95-2,18 (4H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 7,7, 2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 658 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 61

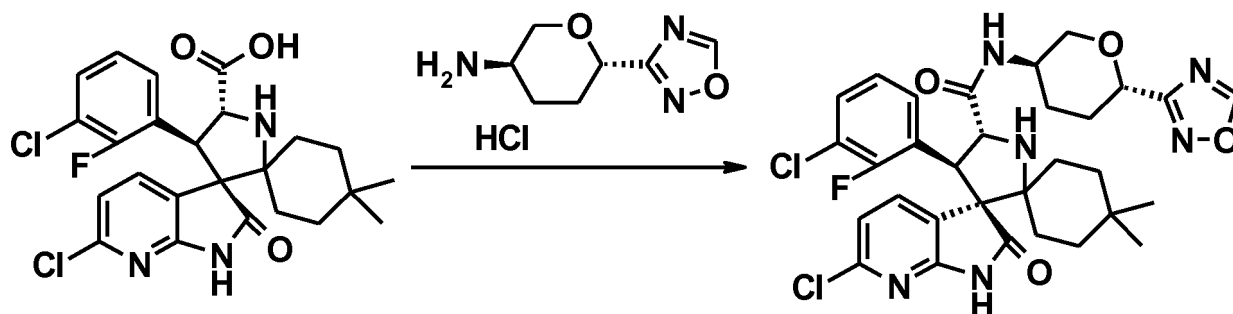


- 25 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (100 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,31 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 31 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 80 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,93-1,00 (1H, m), 1,11-1,14 (1H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 1,33-1,65 (11H, m), 1,67-1,77 (2H, m), 3,10 (2H, s), 3,26 (3H, s), 3,39-3,44 (1H, m), 3,54-3,56 (1H, m), 4,21 (1H, s), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,61 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 62



10

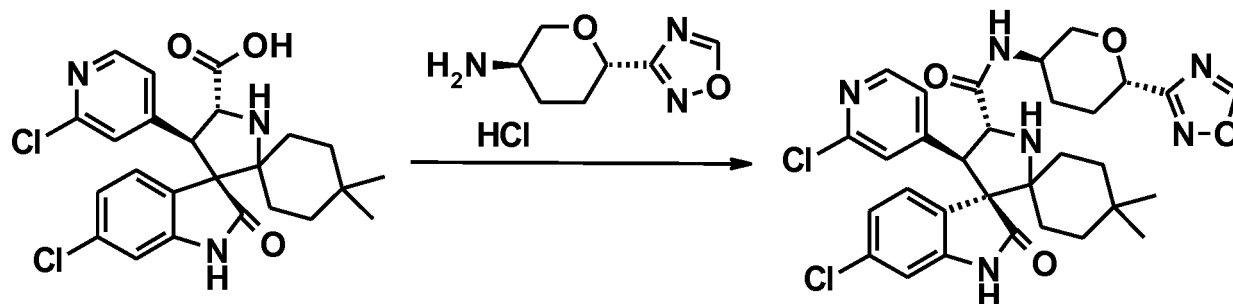
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (87 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (44 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 26 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 91 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,13-1,28 (2H, m), 1,32-1,85 (7H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,15-2,27 (2H, m), 3,33-3,42 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,16-4,23 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,68-4,74 (2H, m), 6,95 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,72 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 63

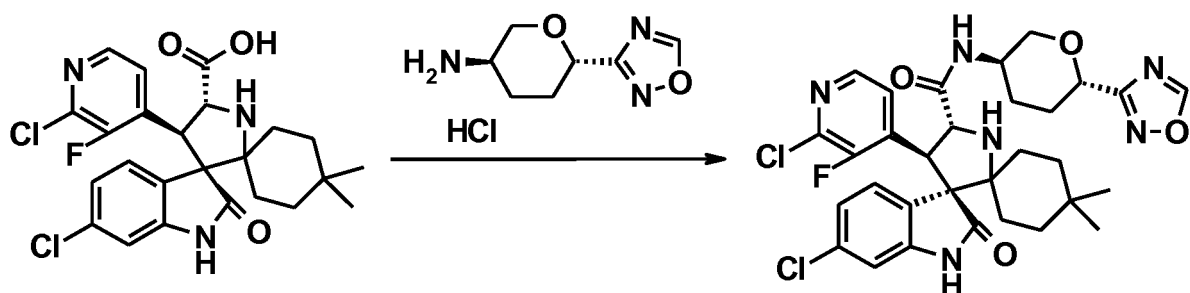


(3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

25 Se usaron el compuesto (86 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (45 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 26 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 71 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,32-1,40 (1H, m), 1,45-1,80 (6H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,19-4,25 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,73 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 625 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64



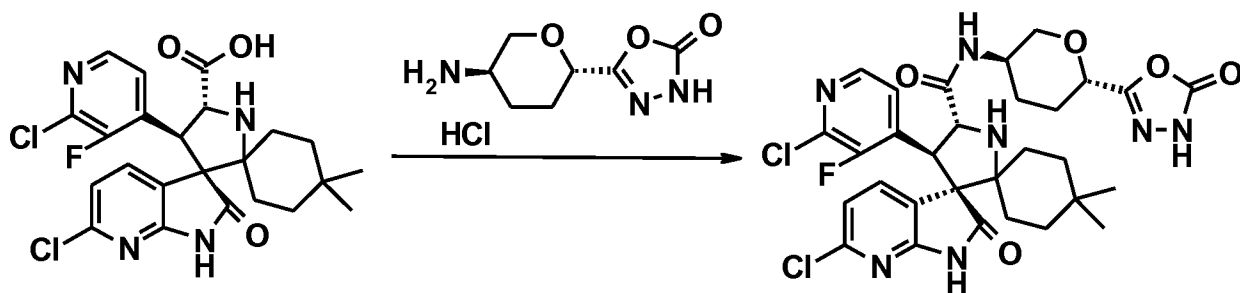
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

5 Se usaron el compuesto (84 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (42 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 26 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 92 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,35-1,42 (1H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,57-1,83 (4H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,15-2,28 (2H, m), 3,22-3,45 (2H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,15-4,22 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,73 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 643 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 65



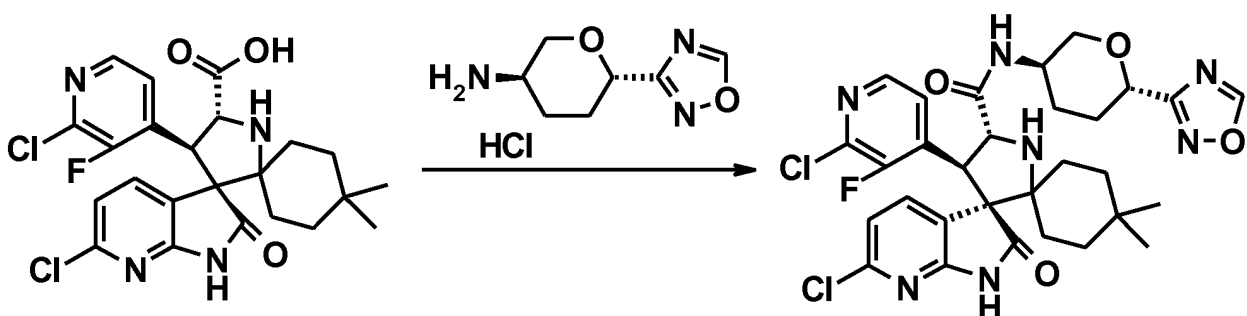
15 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

20 Se usaron el compuesto (87 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (47 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 25 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 54 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,08-2,20 (12H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 10,1, 3,2 Hz), 4,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61-7,66 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 660 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 66



(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

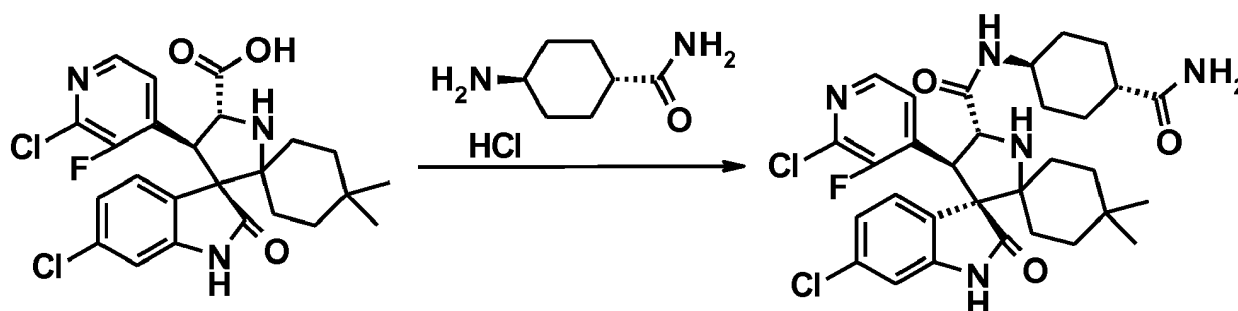
Se usaron el compuesto (88 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (44 mg, 0,21

mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 26 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 81 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,15-1,29 (2H, m), 1,35-1,43 (1H, m), 1,45-1,79 (6H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 3,20-3,47 (2H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,16-4,22 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65-4,74 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,5, 2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (1H, s a), 8,73 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 644 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 67



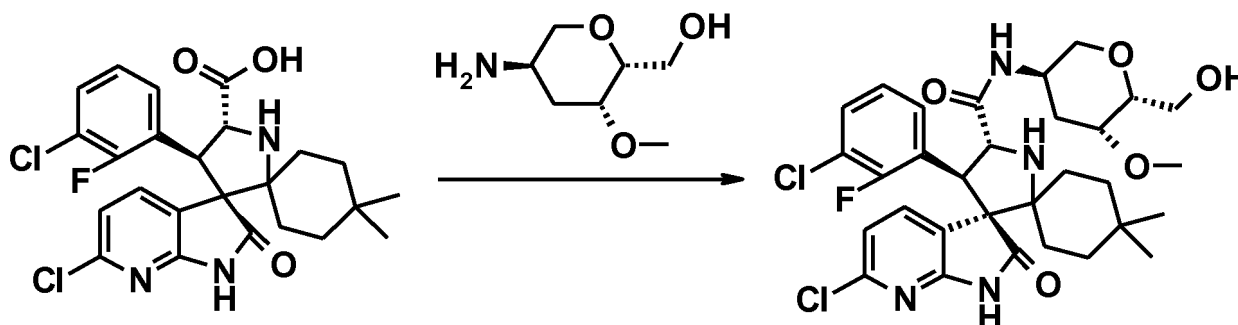
10 (3'R,4'S,5'R)-N-(trans-4-carbamoilciclohexil)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi[espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (200 mg, 0,41 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxamida (WO2005/058892) (87 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 53 mg (21%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,67 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,09-1,22 (2H, m), 1,26-1,41 (3H, m), 1,49-1,64 (4H, m), 1,76-1,81 (3H, m), 1,86-2,07 (4H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,65 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

20 EM (IEN) m/z: 616 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 68



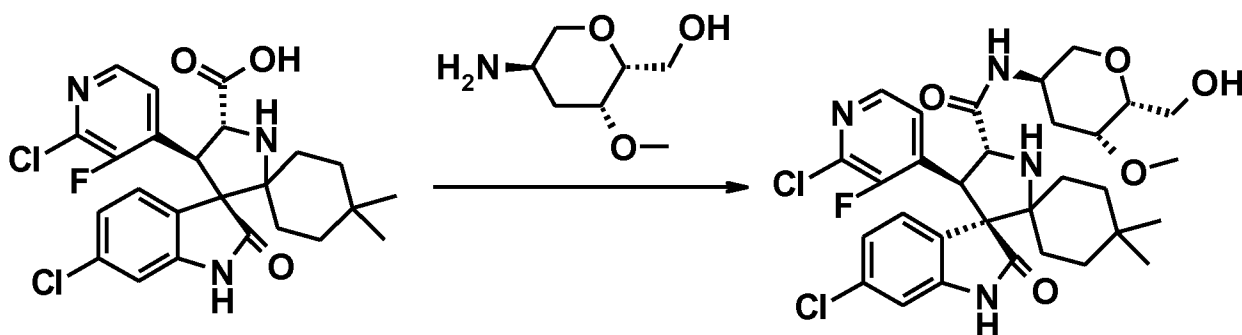
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi[espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]pirrolidin]-5'-carboxamida

25 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (25 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 5 del ejemplo de referencia 27 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 78 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,10-1,82 (9H, m), 2,20-2,49 (2H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,63-3,77 (1H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 4,05-4,28 (2H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,91-6,99 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,19 (1H, m), 7,42-7,69 (3H, m), 8,22-8,32 (1H, m). EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 69





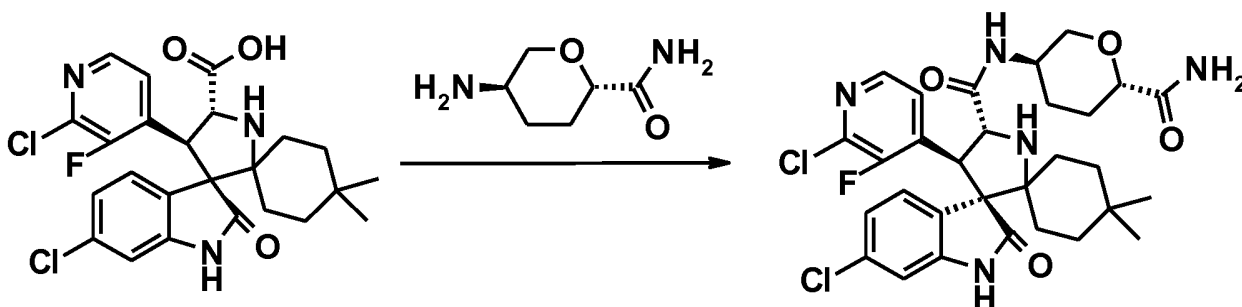
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (25 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 5 del ejemplo de referencia 27 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 66 mg (73%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,82 (9H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,46-3,55 (2H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,06-4,28 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,31-7,54 (4H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 70



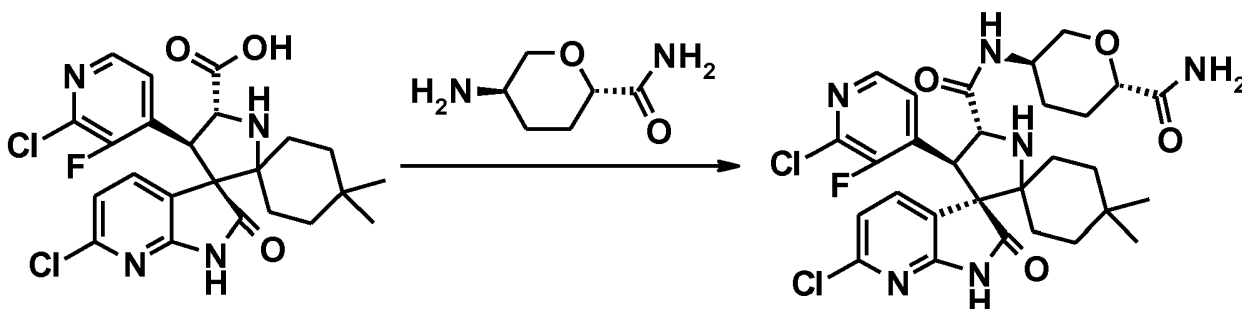
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (100 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (35 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 94 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,27 (2H, m), 1,35-1,81 (8H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,80 (1H, dd, J = 11,0, 2,3 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,13 (1H, ddd, J = 10,8, 4,5, 1,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,46 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 71



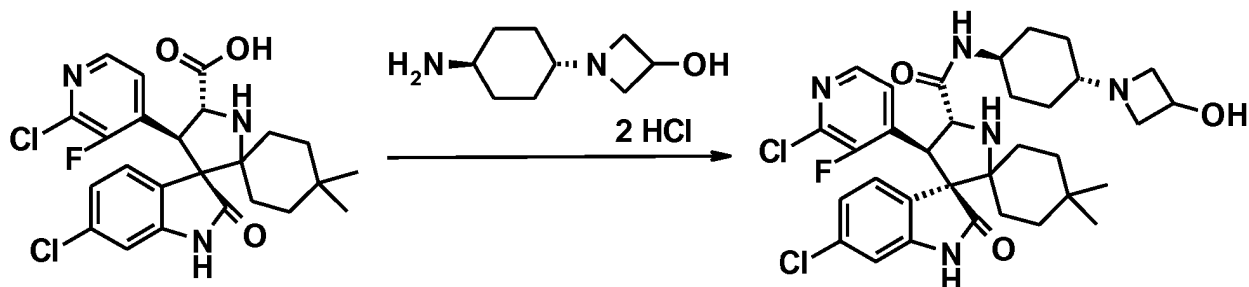
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (100 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (35 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 41 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,15-1,27 (2H, m), 1,34-1,40 (1H, m), 1,45-1,73 (7H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,26-2,32 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,26 (1H, s a), 3,81 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 11,0, 2,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,52 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,20 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 72



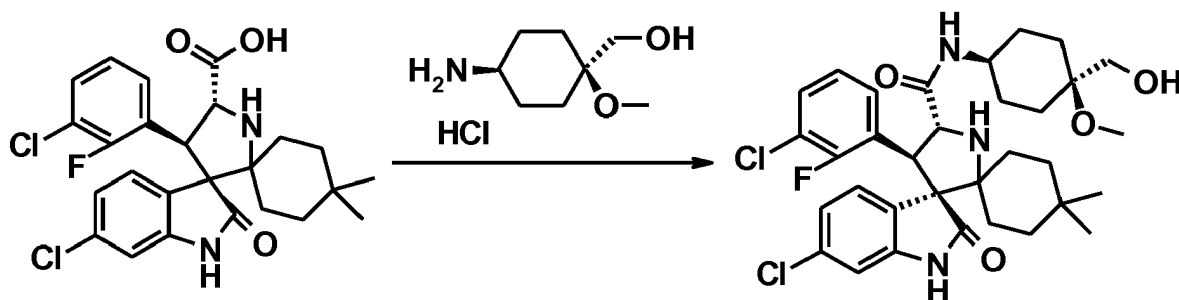
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (197 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (117 mg, 0,48 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 13 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 107 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,70 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,07-1,41 (7H, m), 1,53-1,64 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,86-2,02 (4H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,64-3,69 (2H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,7 Hz).

EM (IEN) m/z: 644 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 73



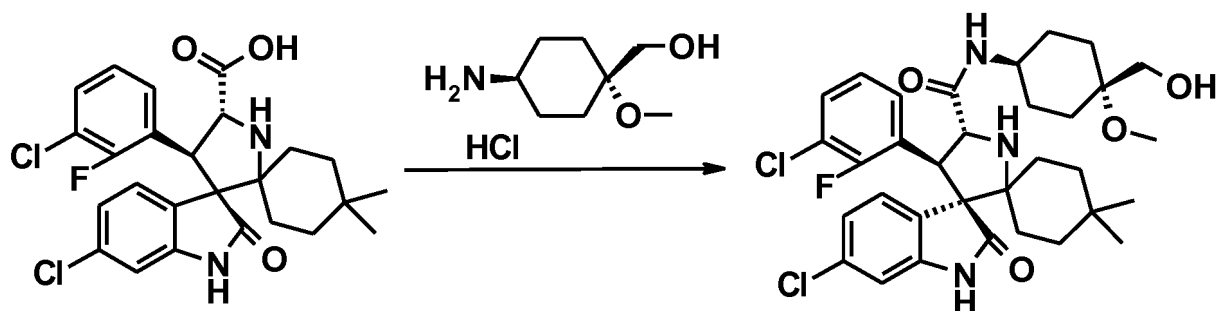
25 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[cis-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (68 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (0,12 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 29 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 35 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,93-0,98 (1H, m), 1,10-1,13 (1H, m), 1,19-1,59 (10H, m), 1,67-1,78 (4H, m), 2,09 (2H, s), 3,11 (3H, s), 3,28-3,49 (4H, m), 4,33-4,37 (1H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,52 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 74

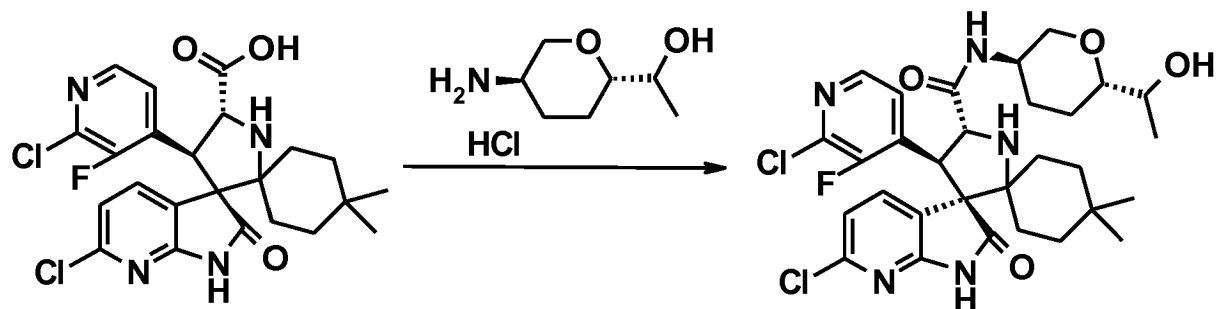


(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (79 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (0,18 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 29 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 50 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,92-1,00 (1H, m), 1,10-1,14 (1H, m), 1,23-1,26 (1H, m), 1,30-1,37 (1H, m), 1,44-1,79 (12H, m), 3,11 (3H, s), 3,39 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,50 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,65-3,72 (1H, m), 4,38-4,47 (2H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,53 (1H, s). EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 75 (isómero A) y 76 (isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-pirano-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (200 mg, 0,41 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (89 mg, 0,49 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 30 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar una mezcla de diastereómeros. Se resolvió la mezcla de diastereómeros obtenida y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)] para dar por separado 12 mg (5%: isómero A) y 82 mg (32%: isómero B) de los compuestos del título en forma de sólidos incoloros.

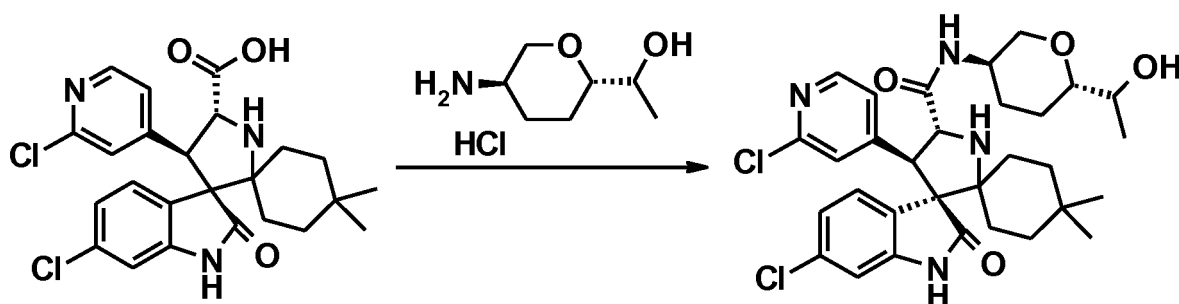
Isómero A:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16-1,27 (3H, m), 1,37-1,63 (6H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,12 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,20-3,28 (2H, m), 3,81-3,90 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 620 (M + H)<sup>+</sup>.

Isómero B:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,17-1,29 (3H, m), 1,34-1,63 (6H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 2,64 (1H, s a), 3,03-3,09 (1H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,26 (1H, s a), 3,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,6, 2,1 Hz), 8,01 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 620 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 77 (isómero A) y 78 (isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi-espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

5 Se usaron el compuesto (300 mg, 0,63 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 51 y el compuesto (137 mg, 0,76 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 30 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar una mezcla de diastereómeros. Se resolvió la mezcla de diastereómeros obtenida y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 4:1 (v/v)] para dar por separado 45 mg (12%: isómero A) y 249 mg (66%: isómero B) de los compuestos del título en forma de sólidos incoloros.

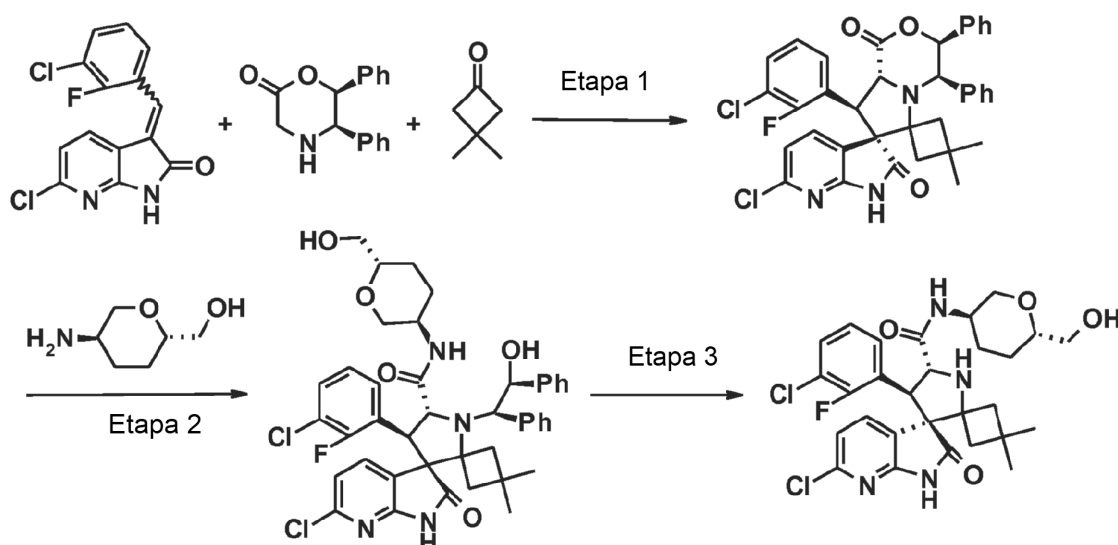
10 Isómero A:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,14-1,23 (5H, m), 1,31-1,37 (1H, m), 1,40-1,53 (3H, m), 1,55-1,65 (3H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,21-3,26 (1H, m), 3,29 (1H, s a), 3,83-3,90 (2H, m), 4,09 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 601 (M + H)<sup>+</sup>.

Isómero B:

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,15-1,27 (5H, m), 1,30-1,36 (1H, m), 1,41-1,53 (4H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,68 (1H, s), 3,03-3,08 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,30 (1H, s a), 3,59-3,67 (1H, m), 3,84-3,93 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,08 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 601 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 79



25 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2"(1"H)-diona

Se usaron el compuesto (0,93 g, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 1 y 3,3-dimetilciclobutanona (Tetrahedron, 1968, 6017-6028) (0,30 g, 3,00 mmol) y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,10 g (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,71 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,85 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,45 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,62 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,60 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,25 (12H, m), 7,77 (1H, s).

10 [Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (430 mg, 0,67 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (263 mg, 2,00 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 390 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo.

15 EM (IEN) m/z: 773 (M + H)<sup>+</sup>.

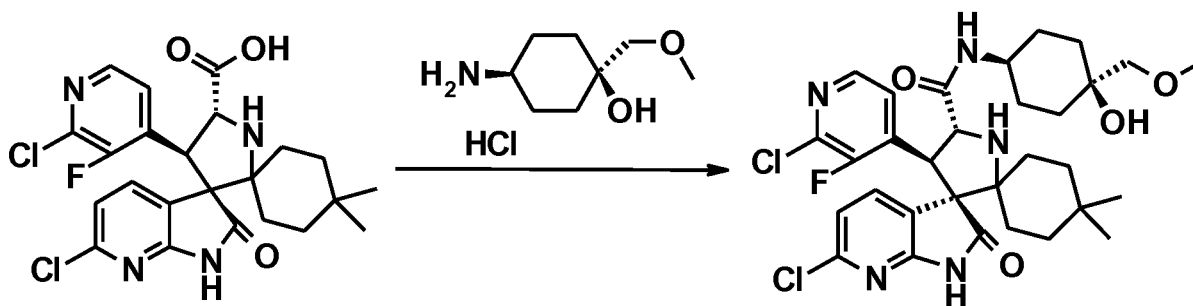
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (390 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 150 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,38-1,64 (3H, m), 1,71-1,79 (1H, m), 1,83 (1H, dd, J = 12,8, 3,2 Hz), 2,00 (1H, dd, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,10 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,73-3,83 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,52 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz).

25 EM (IEN) m/z: 577 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 80



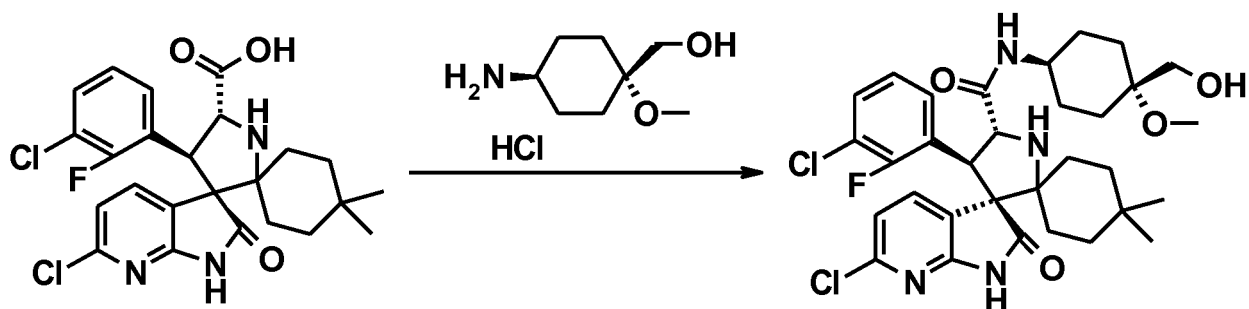
30 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (79 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (40 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 31 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 63 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,80-1,17 (16H, m), 2,19 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,68-3,74 (1H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,17 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 634 (M + H)<sup>+</sup>.

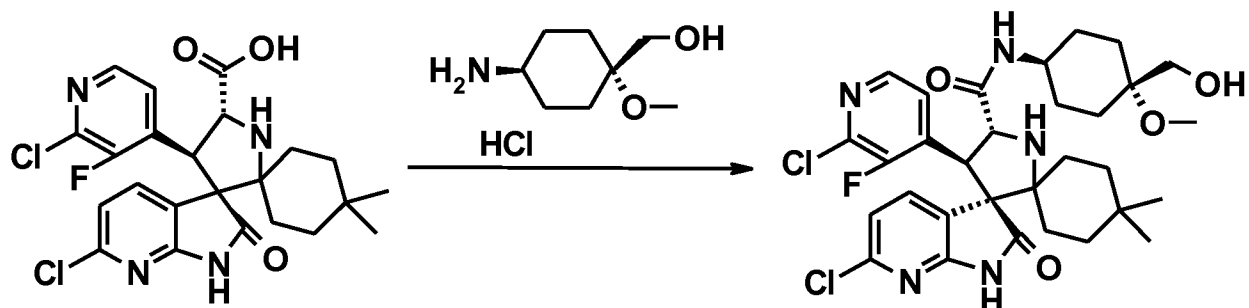
### Ejemplo 81



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

5 Se usaron el compuesto (71 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 y el compuesto (42 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 29 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 65 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,14-1,24 (2H, m), 1,34-1,70 (11H, m), 1,76-1,79 (1H, m), 1,87-1,92 (3H, m), 3,18-3,22 (4H, m), 3,60 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,18 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,63 (2H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,87 (1H, s).  
 10 EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

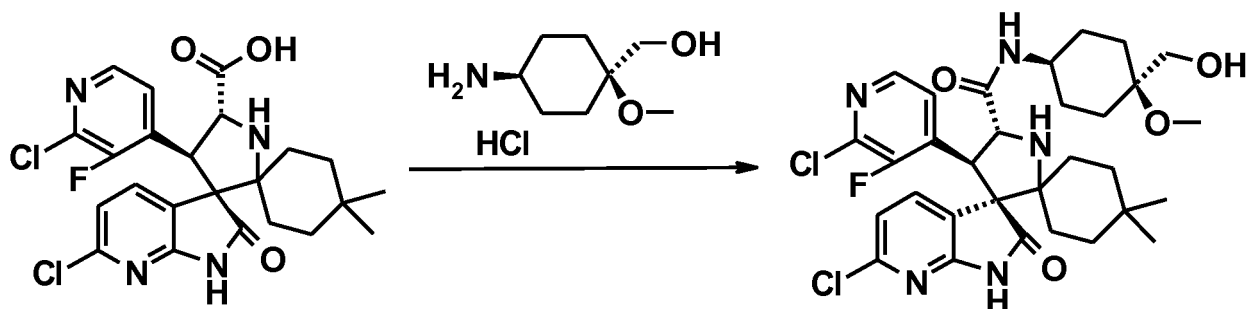
#### Ejemplo 82



15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (96 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (42 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 29 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 26 mg (21%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,14-1,26 (2H, m), 1,35-1,74 (12H, m), 1,88-1,94 (3H, m), 3,21-3,25 (4H, m), 3,60 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,82-3,90 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 634 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83



25 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

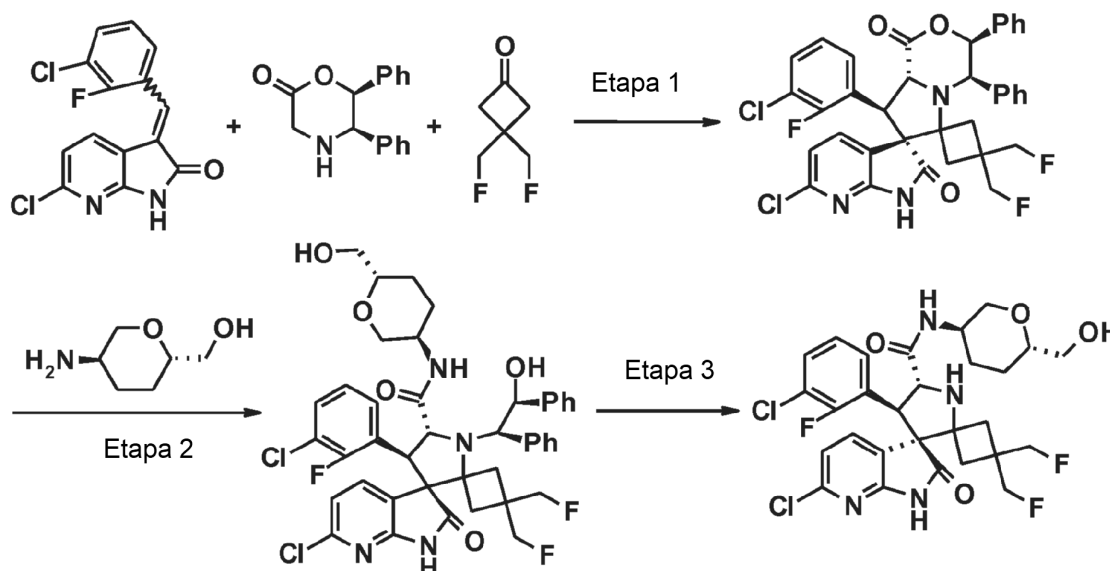
Se usaron el compuesto (67 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (0,11 mmol)

obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 29 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 36 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,14-1,83 (15H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 3,21-3,26 (4H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 8,08 (2H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 634 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 84



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2"(1"H)-diona

Se usaron el compuesto (4,60 g, 15,0 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 1 anterior y el compuesto (2,21 g, 16,5 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,77 g (11%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,23 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,76 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,88 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,90-3,96 (1H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 15,3, 9,8 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 15,3, 9,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,20 (1H, dd, J = 4,1, 1,8 Hz), 6,39 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,14-7,25 (10H, m), 7,92 (1H, s).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1',2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (339 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (197 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 198 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo.

EM (IEN) m/z: 809 (M + H)<sup>+</sup>.

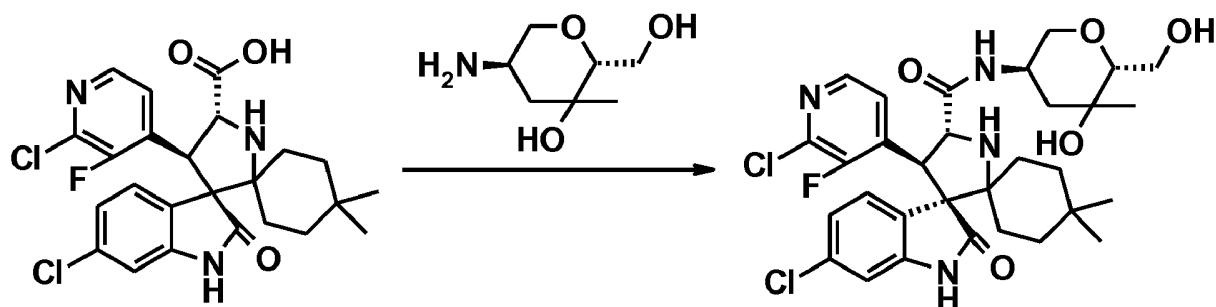
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1',2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (198 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 10 para dar 80 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,36-1,48 (1H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,42 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,11 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,74-3,85 (1H, m), 3,86-4,06 (3H, m), 4,41 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61-4,80 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,52 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz).

EM (IEN) m/z: 613 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 85 (isómero A) y 86 (isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-5-metiltetrahidro-2H-pirano-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (60 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (21 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 32 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar por separado 35 mg (46%: isómero A) y 15 mg (20%: isómero B) del compuesto del título en forma de sólidos incoloros.

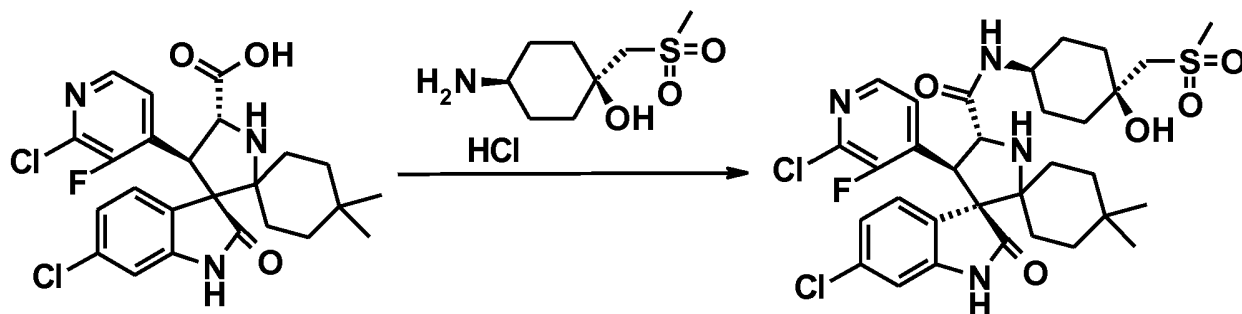
Isómero A:

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,28 (3H, m), 1,32 (3H, s), 1,36-1,76 (5H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,33 (1H, s), 3,04-3,27 (2H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,70-4,10 (4H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04-7,12 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 5,5 Hz). EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

Isómero B:

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,11-1,76 (11H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,37-2,44 (1H, m), 3,08-3,30 (4H, m), 3,82-3,96 (2H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,21-4,33 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,62 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,10 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,46-7,62 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 87



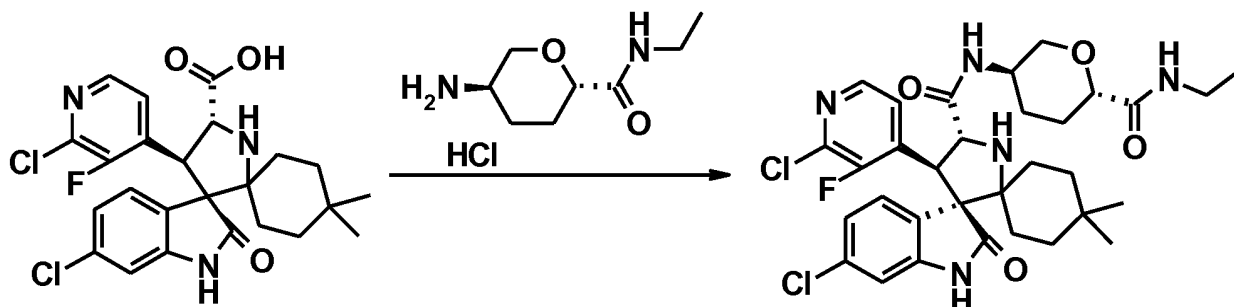
- 20 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{cis-4-hidroxi-4-[(metilsulfonyl)metil]ciclohexil}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 25 Se usaron el compuesto (89 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,20 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 33 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 84 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,93-1,00 (1H, m), 1,11-1,14 (1H, m), 1,22-1,25 (1H, m), 1,41-1,64 (9H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,44-3,49 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,44 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,86 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,61 (1H, s). EM (IEN) m/z: 681 (M + H)<sup>+</sup>.



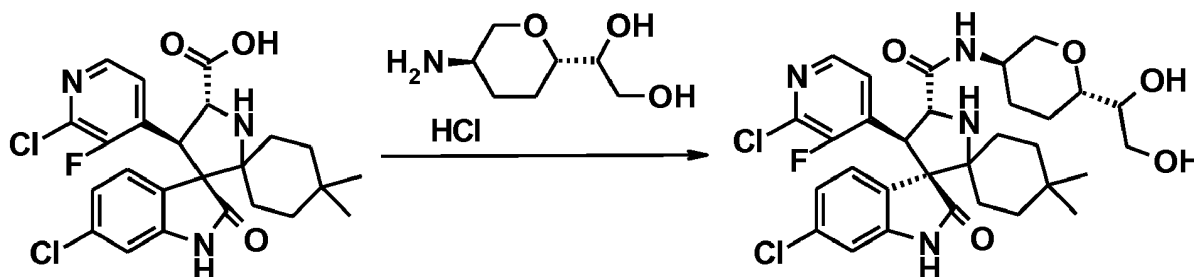
## Ejemplo 88



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (160 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (87 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 34 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 143 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,16-1,24 (2H, m), 1,35-1,41 (1H, m), 1,43-1,62 (5H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,28-2,34 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,25-3,36 (2H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz).
- EM (IEN) m/z: 646 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 89 (isómero A) y 90 (isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1,2-dihidroxietyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usaron el compuesto (332 mg, 0,67 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (160 mg, 0,80 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 35 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar una mezcla de diastereómeros. Se resolvió la mezcla de diastereómeros obtenida y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IA, n-hexano:etanol = 1:1 (v/v)] para dar por separado 100 mg (23%: isómero A) y 174 mg (40%: isómero B) de los compuestos del título en forma de sólidos incoloros.

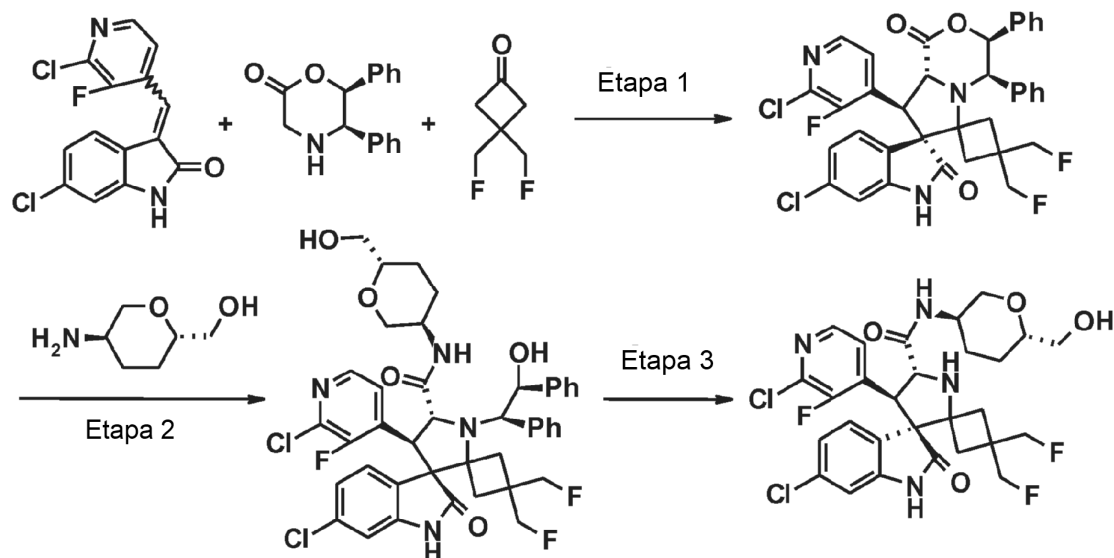
Isómero A:

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,26 (2H, m), 1,33-1,39 (1H, m), 1,42-1,63 (5H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,82-1,89 (1H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 3,09 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,40-3,45 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 3,69-3,75 (2H, m), 3,84-3,93 (1H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,43-7,51 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).
- 30 EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

Isómero B:

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,24 (2H, m), 1,33-1,38 (1H, m), 1,43-1,54 (3H, m), 1,57-1,79 (5H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,20-2,25 (1H, m), 2,77 (1H, d, J = 4,1 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,31 (1H, s a), 3,37-3,43 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,06-4,11 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,46-7,51 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).
- EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2''(1"H)-diona

- 5 Se usaron el compuesto (5,0 g, 17,2 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 8 y el compuesto (2,88 g, 21,5 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 10,2 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,82 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,35 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,84 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,07 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,90-3,98 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,35-4,42 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,22-5,25 (1H, m), 6,30 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,84 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,14-7,27 (10H, m), 7,97 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,00 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 678 (M + H)<sup>+</sup>.

15 [Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (203 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 153 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 EM (IEN) m/z: 809 (M + H)<sup>+</sup>.

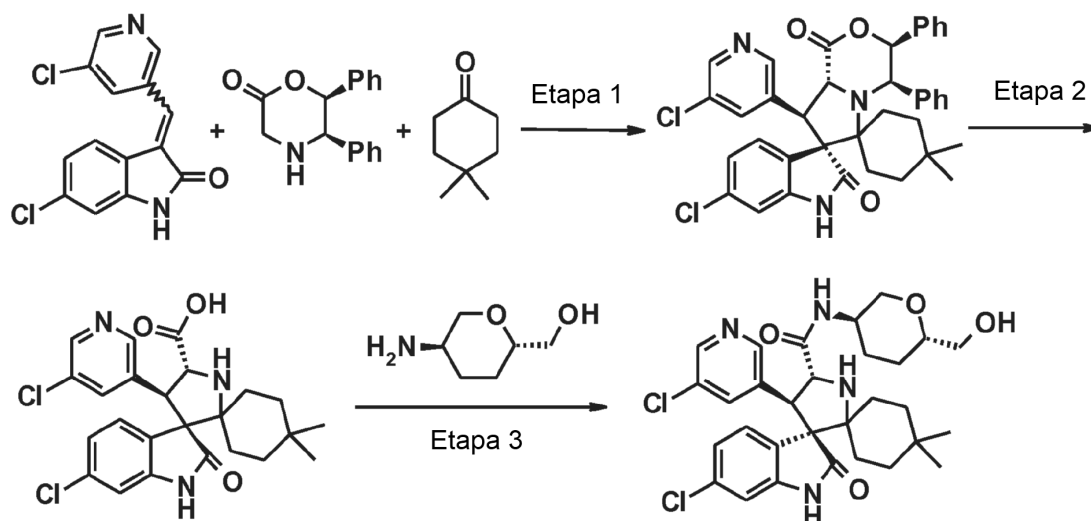
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

25 Se disolvió el compuesto (153 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en acetonitrilo (10 ml) y agua (3 ml), se añadió diamonionitrato de cerio (IV) (207 mg, 0,38 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió carbonato potásico (104 mg, 0,76 mmol) a la mezcla de reacción y se retiró la materia insoluble precipitada por filtración a través de celite. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de NH-sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 40:1) y después se disolvió el residuo en 2-propanol (10 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía líquida por columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 2:3 (v/v)] para dar 67 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,49 (1H, m), 1,55-1,78 (2H, m), 1,85-1,91 (1H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,16 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 3,74-3,94 (4H, m), 4,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,60-4,77 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,60 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 613 (M + H)<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 92



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(5-cloropiridin-3-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2"(1"H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (1,35 g, 4,65 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 36 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 2,35 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,56 (3H, s), 0,67 (3H, s), 0,81-1,01 (1H, m), 1,16-1,44 (4H, m), 1,74-1,83 (1H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,82 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,03 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,61-6,68 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,10-7,29 (9H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz).  
 10 EM (APCI) m/z: 652 (M + H)<sup>+</sup>.

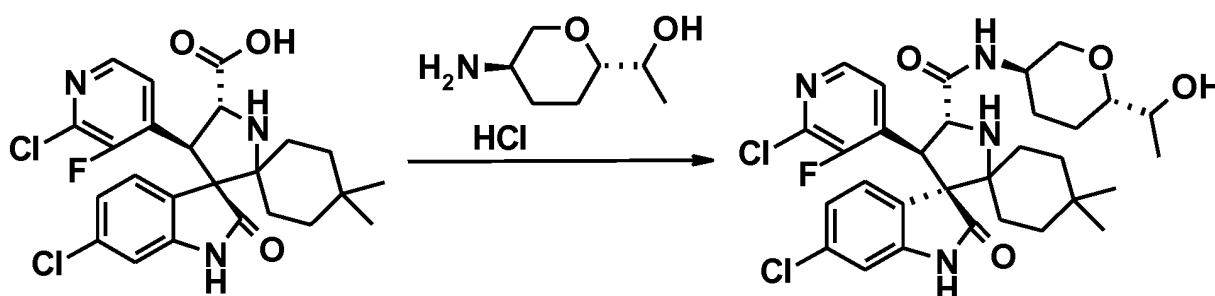
[Etapa 2] Ácido (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(5-cloropiridin-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

- 15 Se usó el compuesto (2,29 g, 3,52 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 12 para dar 827 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.  
 EM (APCI) m/z: 474 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(5-cloropiridin-3-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 20 Se usaron el compuesto (200 mg, 0,42 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y el compuesto (83 mg, 0,63 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 23 mg (9%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,67-0,71 (3H, m), 0,93-0,96 (3H, m), 1,15-1,24 (2H, m), 1,27-1,66 (5H, m), 1,69-1,86 (4H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 3,11-3,53 (4H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,26 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 587 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 93 (isómero A) y 94 (isómero B)



30

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (300 mg, 0,61 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (133 mg, 0,73 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 30 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar una mezcla de diastereómeros. Se resolvió la mezcla de diastereómeros obtenida y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 7:3 (v/v)] para dar por separado 42 mg (11%: isómero A) y 233 mg (61%: isómero B) de los compuestos del título en forma de sólidos incoloros.

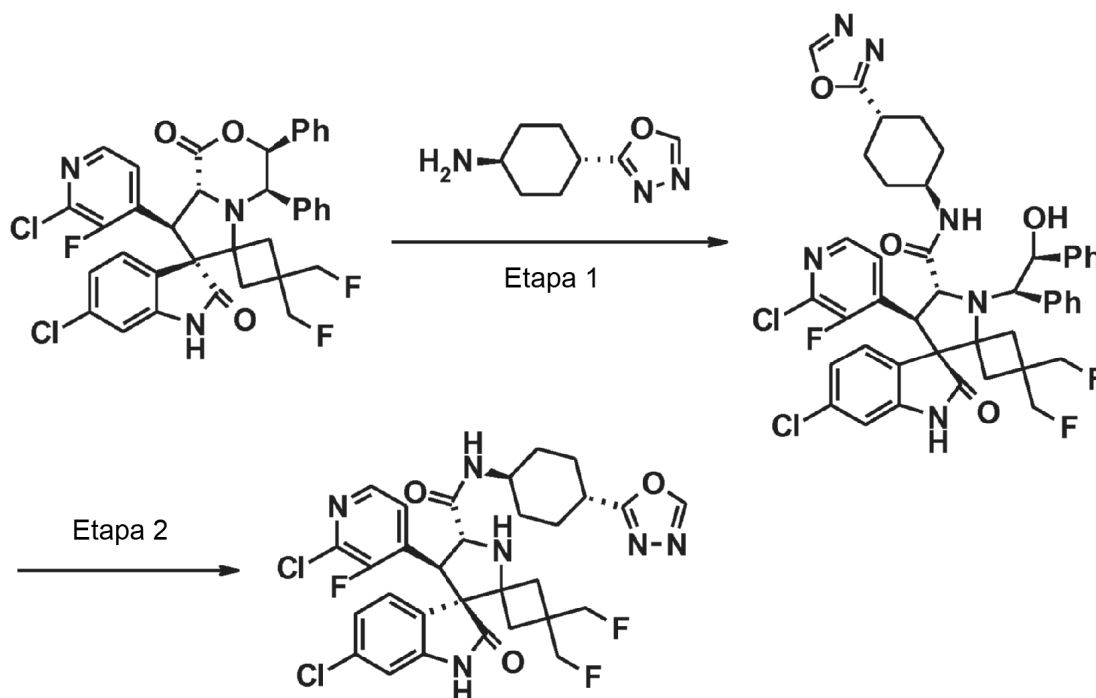
Isómero A:

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,09-1,25 (5H, m), 1,34-1,65 (5H, m), 1,69-1,79 (3H, m), 2,07 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,10-2,15 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,20-3,25 (1H, m), 3,27 (1H, s a), 3,82-3,91 (2H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,40 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz).
- 15 EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

Isómero B:

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,17-1,24 (3H, m), 1,32-1,39 (1H, m), 1,42-1,64 (4H, m), 1,67-1,79 (3H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,02-3,08 (1H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,60-3,65 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,36 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).
- EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 95



- 25 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 30 Se usó el compuesto (203 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 91 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 60 mg (23%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM (IEN) m/z: 845 (M + H)<sup>+</sup>.

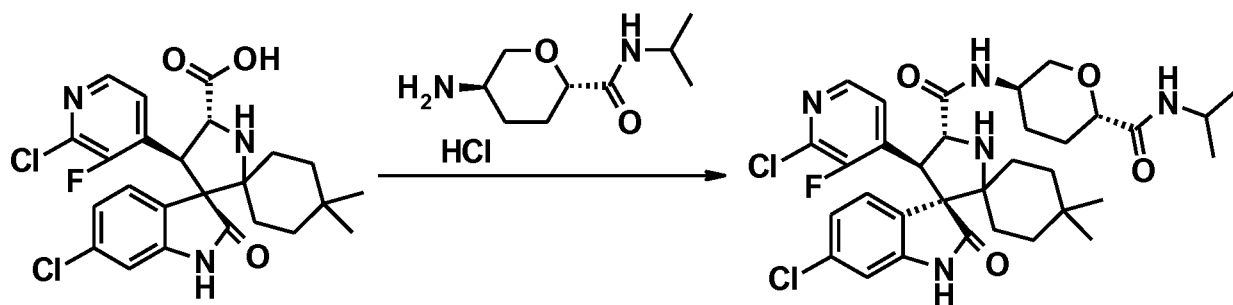
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (60 mg, 0,07 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 23 mg (58%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 1:4 (v/v)].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,49-1,57 (2H, m), 1,67-1,75 (3H, m), 1,91 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,03-2,11 (3H, m), 2,22 (2H, t, J = 15,6 Hz), 2,49 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,99-3,04 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,81 (1H, s), 3,92 (1H, s), 4,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 15,6, 9,2 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 14,7, 8,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,84 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 649 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 96



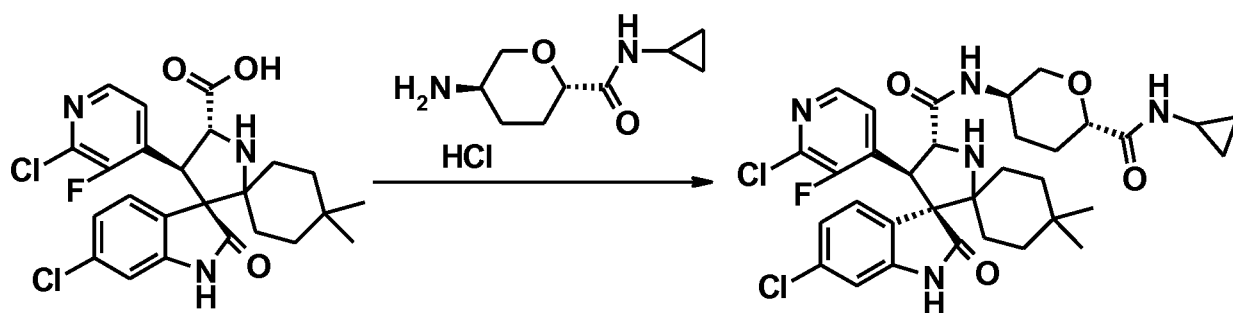
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(isopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (80 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 37 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 182 mg (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,16 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,22 (2H, m), 1,34-1,39 (1H, m), 1,44-1,77 (7H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,27-2,34 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,28 (1H, s a), 3,71-3,76 (1H, m), 3,84-3,93 (1H, m), 4,01-4,14 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 662 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 97



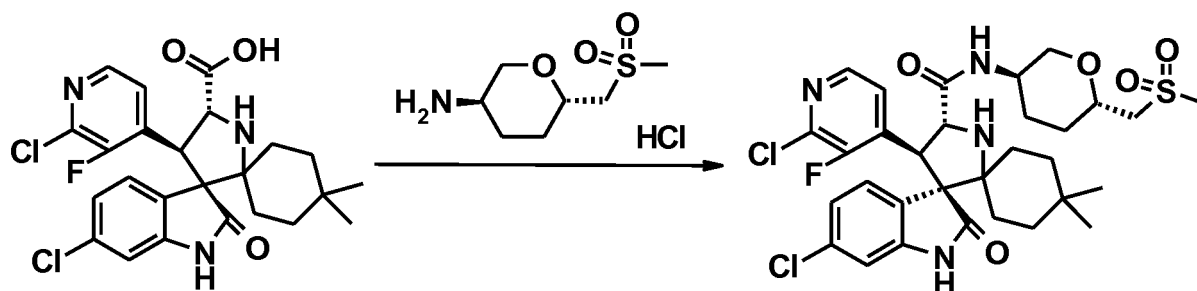
25 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(ciclopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (79 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 38 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 163 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,50-0,55 (2H, m), 0,68 (3H, s), 0,71-0,80 (2H, m), 0,95 (3H, s), 1,09-1,25 (2H, m), 1,33-1,80 (8H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,73-3,78 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,57 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,47-7,52 (2H, m), 7,68 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 658 (M + H)<sup>+</sup>.

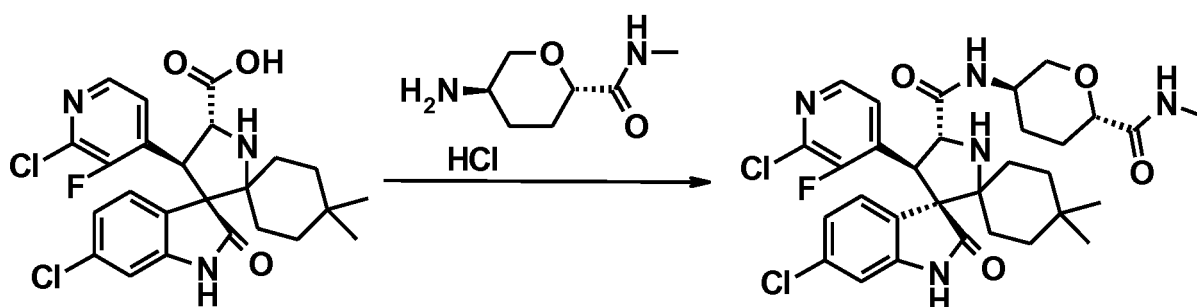
## Ejemplo 98



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-[(metilsulfonyl)metil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (94 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,21 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 39 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 86 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,59 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,92-1,00 (1H, m), 1,10-1,13 (1H, m), 1,19-1,22 (1H, m), 1,38-1,88 (9H, m), 2,96 (3H, s), 3,15-3,22 (2H, m), 3,41 (1H, dd, J = 14,9, 8,9 Hz), 3,50-3,52 (1H, m), 3,60-3,77 (3H, m), 4,46 (1H, t, J = 9,4 Hz), 4,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,61 (1H, s).
- EM (IEN) m/z: 667 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 99

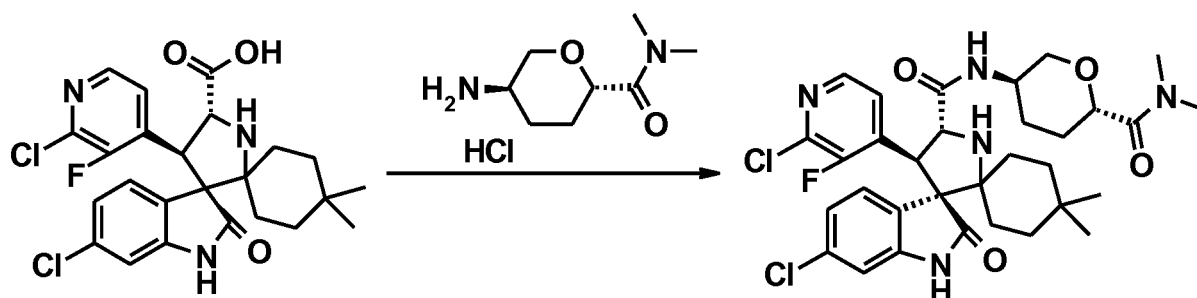


- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(metilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (70 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 40 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 157 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,27 (2H, m), 1,34-1,39 (1H, m), 1,44-1,60 (5H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,28-2,34 (1H, m), 2,82 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,13 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,76-3,81 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 10,8, 3,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,52-6,58 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,50 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,62 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).
- 25 EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 100



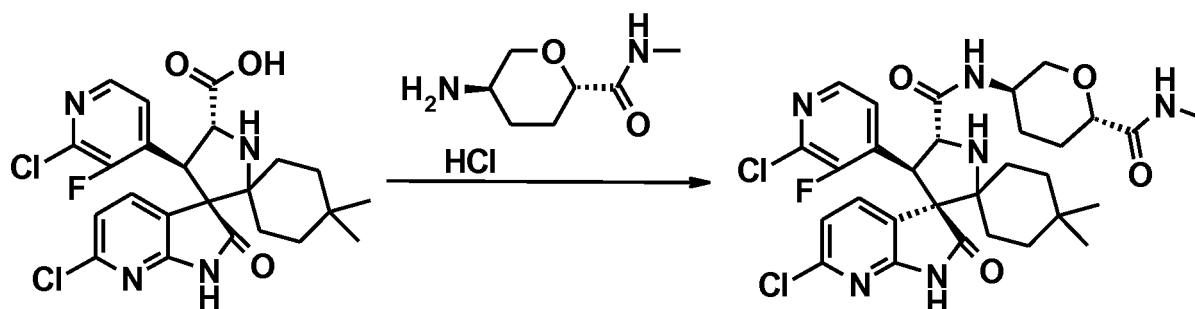
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (75 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 41 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 136 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,13-1,27 (2H, m), 1,35-1,40 (1H, m), 1,44-1,59 (4H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,87-2,02 (2H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,25 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,89-3,99 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 10,8, 3,4 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 9,4, 3,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 646 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 101



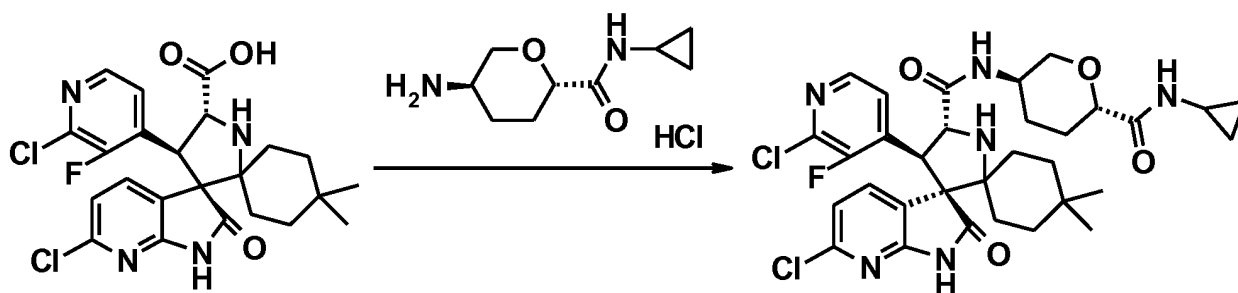
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(metilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (59 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 40 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 94 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,13-1,27 (2H, m), 1,34-1,40 (1H, m), 1,45-1,74 (7H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,83 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,13 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,21-3,27 (1H, m), 3,77-3,81 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,52-6,57 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 8,08 (2H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 102



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(ciclopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

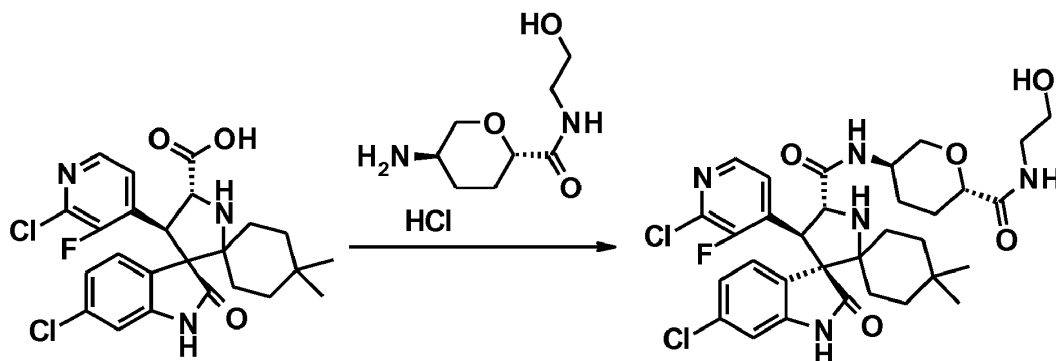
Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (60 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 38 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 106 mg (54%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,51-0,54 (2H, m), 0,70 (3H, s), 0,75-0,80 (2H, m), 0,96 (3H, s), 1,13-1,19 (1H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 1,34-1,39 (1H, m), 1,43-1,76 (7H, m), 2,07-2,13 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,24 (1H, s a), 3,76 (1H, dd, J = 11,0, 2,3 Hz), 3,85-3,90 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 10,8, 3,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,26 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 659 (M + H)<sup>+</sup>.

35

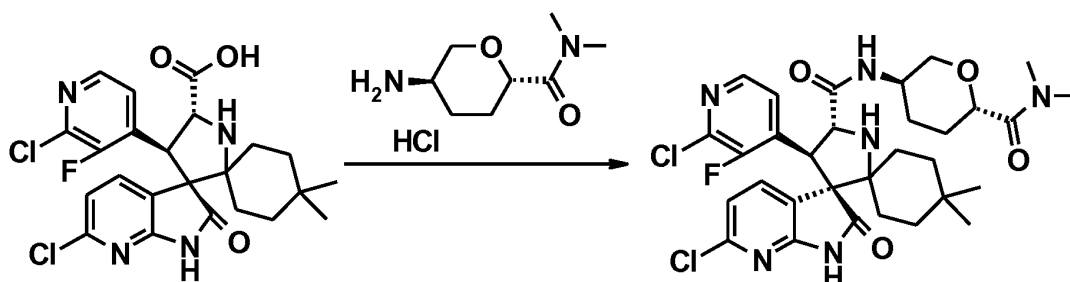
## Ejemplo 103



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(2-hidroxi-etil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi-espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (81 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 42 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 86 mg (43%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,13-1,28 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 1,45-1,65 (5H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,27-2,36 (2H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,40-3,48 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 3,80 (1H, dd, J = 11,1, 2,3 Hz), 3,86-3,95 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,85-6,89 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,1 Hz). EM (IEN) m/z: 662 (M + H)<sup>+</sup>.

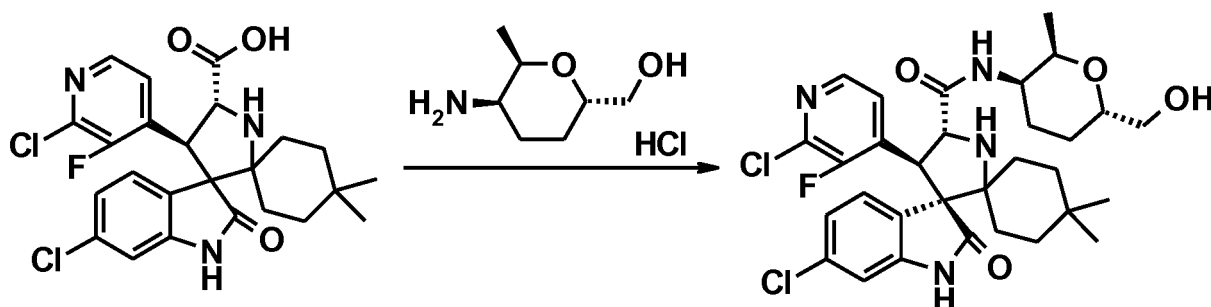
## Ejemplo 104



- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi-espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

- 20 Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (75 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 41 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 105 mg (54%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,13-1,29 (2H, m), 1,36-1,41 (1H, m), 1,46-1,66 (5H, m), 1,72-1,77 (1H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 2,15-2,23 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,90-3,97 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,0, 2,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,12 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 647 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 105





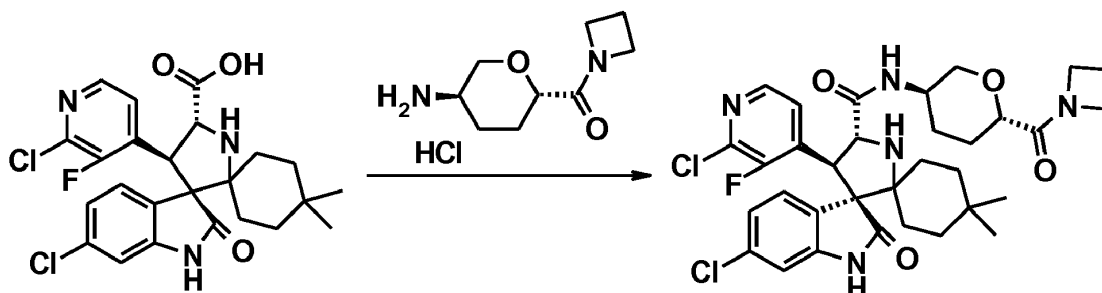
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(2R,3R,6S)-6-(hidroximetil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (85 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (38 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 7 del ejemplo de referencia 43 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 43 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,12-1,26 (6H, m), 1,35-1,94 (10H, m), 3,28 (1H, s a), 3,47-3,58 (1H, m), 3,68-4,17 (4H, m), 4,49 (1H, d, J = 9,17 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,17 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,83 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,04 Hz).

EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 106



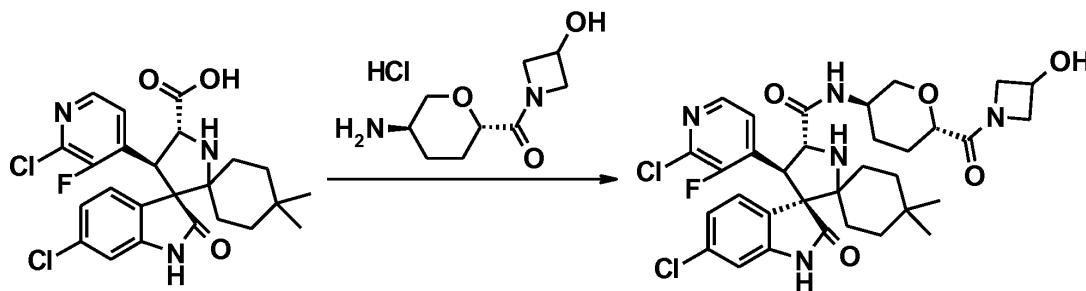
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(azetidín-1-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (99 mg, 0,45 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 44 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 26 mg (13%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,12-1,23 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 1,45-1,65 (5H, m), 1,68-1,84 (3H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,26 (1H, s), 3,86-3,92 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J = 10,5, 2,3 Hz), 4,04 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,05-4,08 (1H, m), 4,32 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,49 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 660 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107



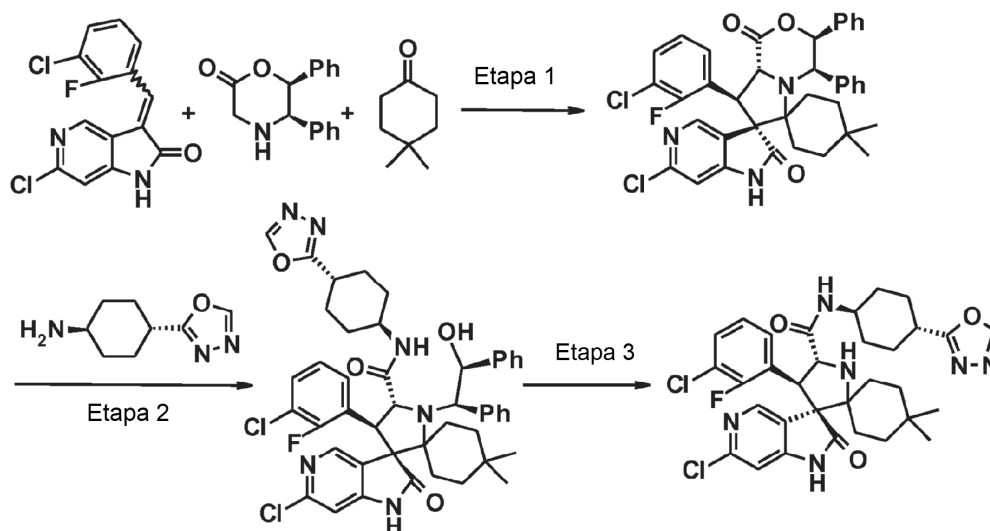
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(3-hidroxi)azetidín-1-il]carbonil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (106 mg, 0,45 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 45 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 60 mg (30%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,23 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,67-1,83 (3H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,42-2,58 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,25 (1H, s a), 3,83-3,91 (2H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,5, 1,8 Hz), 4,01-4,07 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 10,5, 4,1 Hz), 4,23-4,28 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 4,59-4,66 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 674 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 108



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2"(1"H)-diona

5 Se usó el compuesto (3,94 g, 12,7 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 46 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 6,51 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,20 (3H, s), 0,54 (3H, s), 0,94-1,01 (3H, m), 1,29-1,42 (4H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,22-2,26 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,84 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,36 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,87 (1H, s), 7,05-7,32 (10H, m), 7,79 (1H, t, J = 6,7 Hz), 8,22 (1H, s).

10 [Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

15 Se usaron el compuesto (1,38 g, 2,06 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (1,03 g, 6,17 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 0,95 g (55%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z: 837 (M + H)<sup>+</sup>.

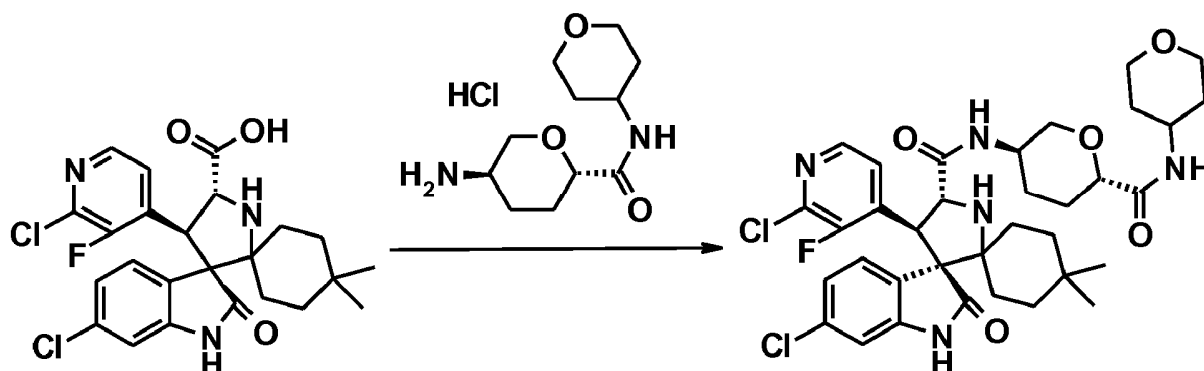
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

20 Se usó el compuesto (950 mg, 1,18 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 350 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,73 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,12-1,24 (2H, m), 1,38-2,26 (14H, m), 3,01-3,04 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,75 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,79 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (1H, s).

25 EM (IEN) m/z: 641 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 109



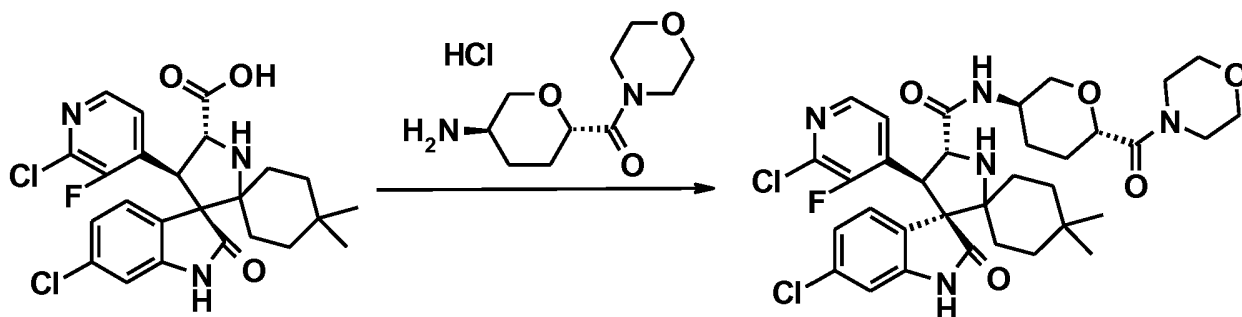
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-carbamoi)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (95 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 47 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 121 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,25 (2H, m), 1,37 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,47-1,77 (9H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,28-2,34 (1H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,29 (1H, s a), 3,43-3,51 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,86-4,02 (4H, m), 4,12 (1H, dd, J = 10,8, 3,4 Hz), 4,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,49-7,52 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 702 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 110



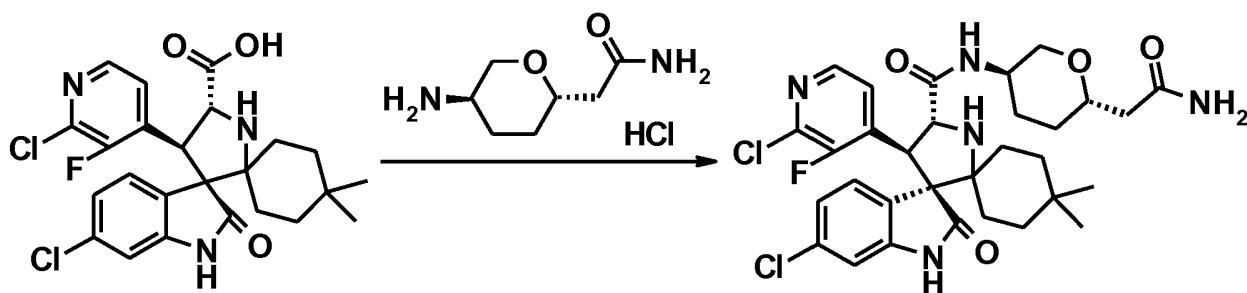
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (112 mg, 0,45 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 48 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 98 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,25 (2H, m), 1,37 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 11,0, 9,2 Hz), 3,26 (1H, s a), 3,52-3,59 (2H, m), 3,63-3,73 (6H, m), 3,90-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 10,1, 3,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 8,0, 3,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 688 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 111



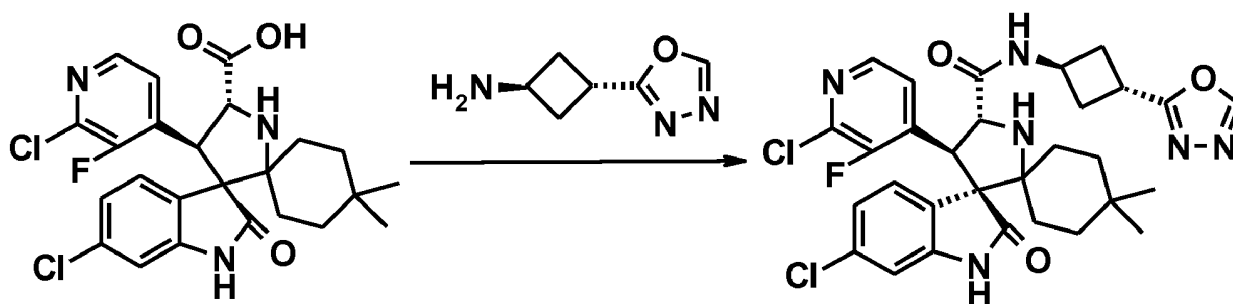
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(2-amino-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (89 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (0,15 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 49 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 31 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,11-1,26 (2H, m), 1,36 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 1,45-1,82 (8H, m), 2,07-2,10 (1H, m), 2,37-2,46 (2H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,29 (1H, s), 3,65-3,71 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,62 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,68 (1H, s), 6,29 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 654 (M + Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 112



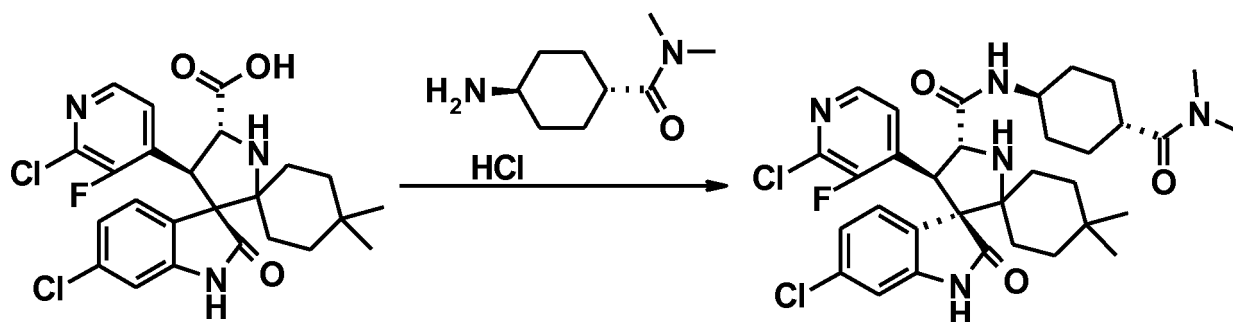
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (1,00 g, 2,03 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (391 mg, 2,81 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 753 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,12-1,24 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 1,52-1,69 (2H, m), 1,77-1,92 (3H, m), 2,60-2,80 (4H, m), 3,76-3,82 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,57-4,65 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,66 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,90 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,89 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 613 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 113



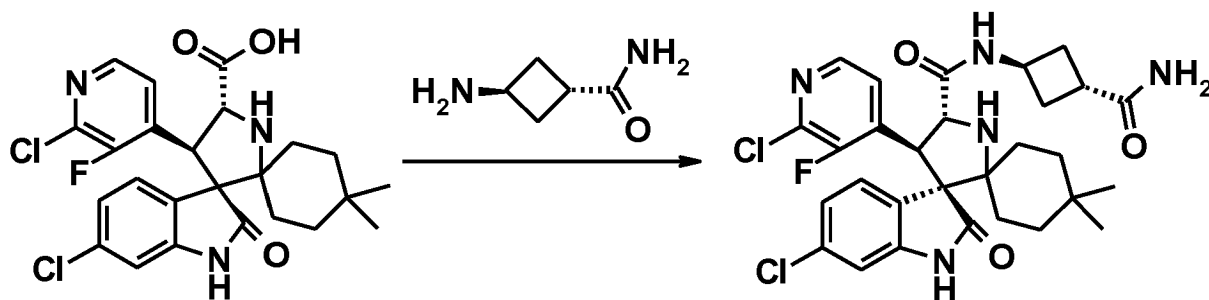
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (29 mg, 0,06 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y clorhidrato de trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (WO2008/068171) (17 mg, 0,08 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 36 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,08-1,40 (6H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,56-1,91 (6H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 2,44-2,55 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,66-3,79 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,49-7,57 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,09 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 644 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 114

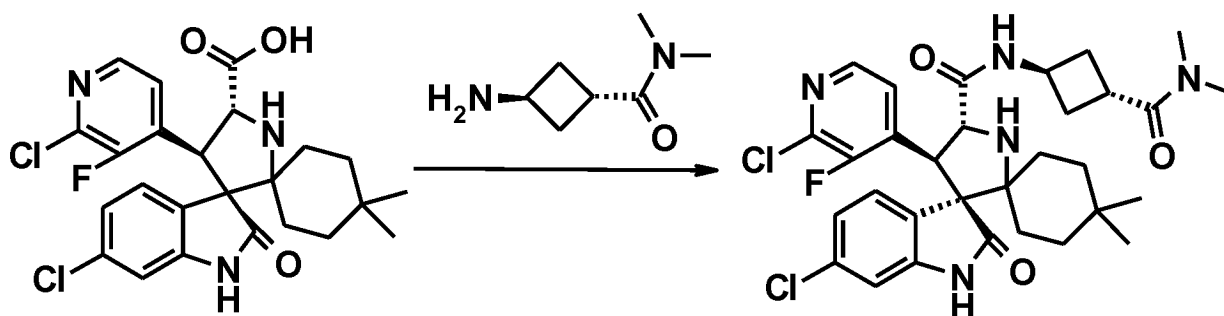


(3'R,4'S,5'R)-N-(trans-3-carbamoilciclobutil)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (90 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (21 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 51 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 66 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,79 (8H, m), 2,24-2,41 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,73 (1H, s a), 4,40-4,52 (2H, m), 4,65 (1H, d, J = 9,17 Hz), 5,39 (2H, s a), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,25, 1,8 Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,46-7,51 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 588 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 115

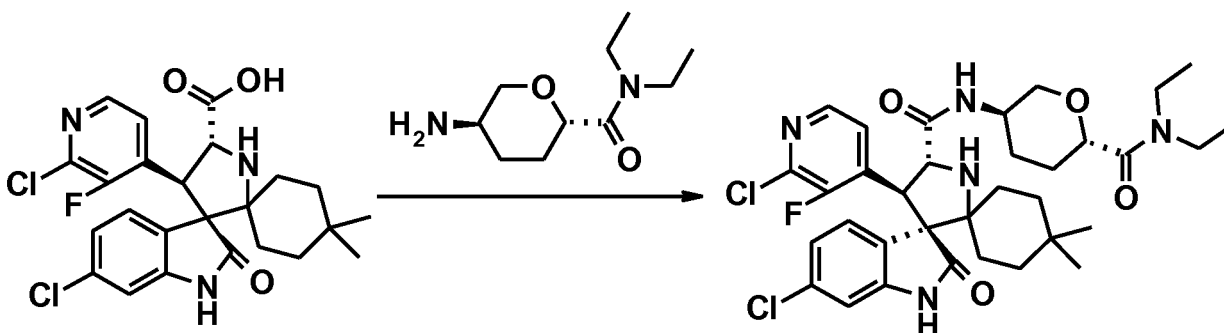


(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(dimetilcarbamoil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (90 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (26 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 52 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 35 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,78 (8H, m), 2,19-2,38 (2H, m), 2,66-2,81 (2H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,23-3,37 (2H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 1,83 Hz), 7,31-7,41 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
20 EM (IEN) m/z: 616 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 116

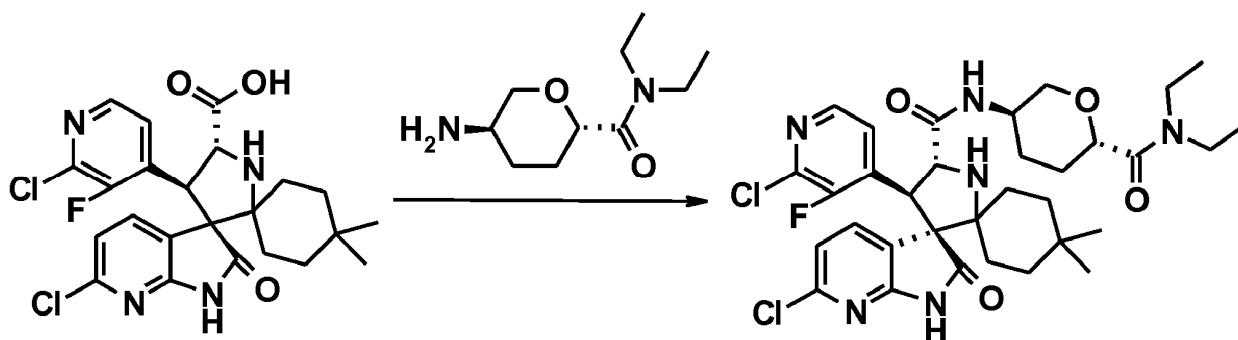


(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dietilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (73 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 53 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 124 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20-1,23 (2H, m), 1,37 (1H, d, J = 11,0 Hz), 1,46-1,67 (4H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 1,86-1,93 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 3,23-3,51 (6H, m), 3,90-3,99 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 12,4, 4,6 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 9,4, 3,0 Hz), 4,42-4,47 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,42 (1H, s), 7,49 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).  
EM (IEN) m/z: 674 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 117



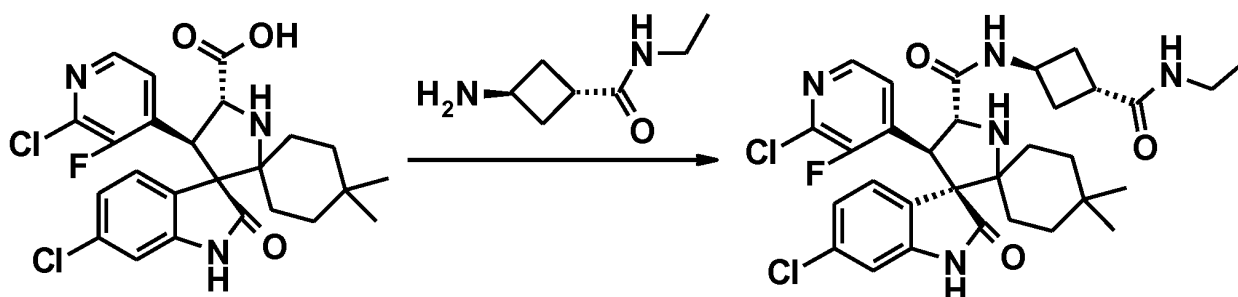
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dietilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 47 y el compuesto (72 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 53 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 129 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20-1,27 (2H, m), 1,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,46-1,66 (5H, m), 1,73-1,77 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 3,22-3,48 (6H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 10,8, 3,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,28 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 675 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 118



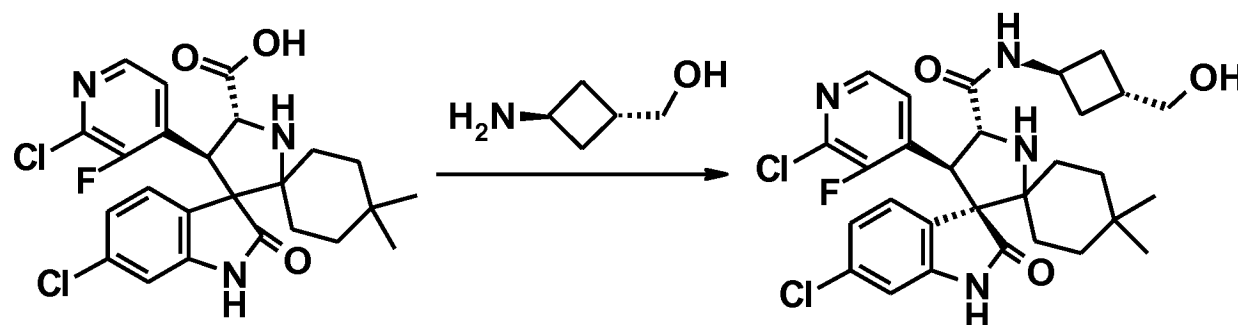
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(etilcarbamoil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (110 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (41 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 54 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 42 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,07-1,40 (7H, m), 1,51-1,91 (4H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,41-4,56 (2H, m), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 616 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 119



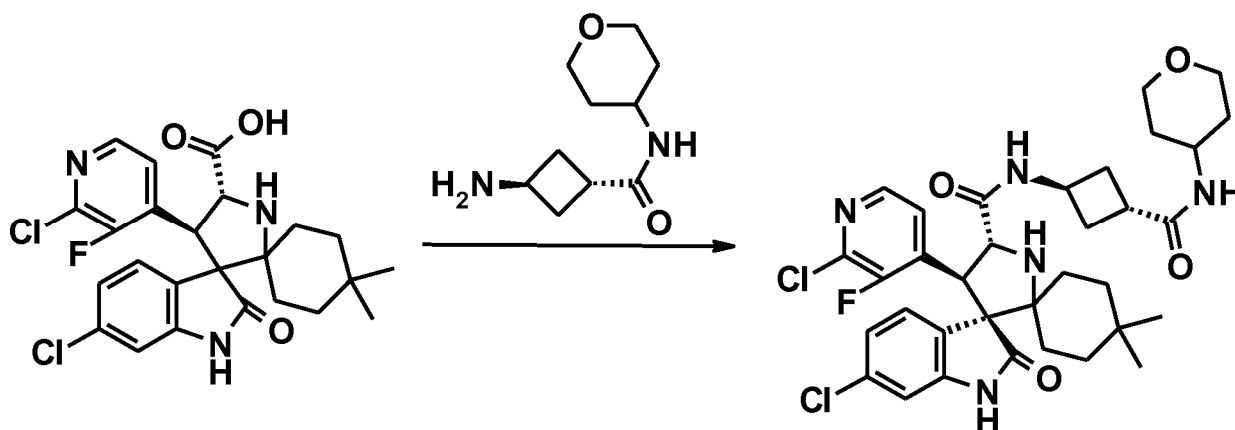
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

25

Se usaron el compuesto (55 mg, 0,11 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (11 mg, 0,11 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 55 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 55 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,08-1,42 (4H, m), 1,51-1,92 (4H, m), 2,05-2,49 (5H, m), 3,60 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,26-4,37 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,83 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,63-7,69 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 575 (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 120

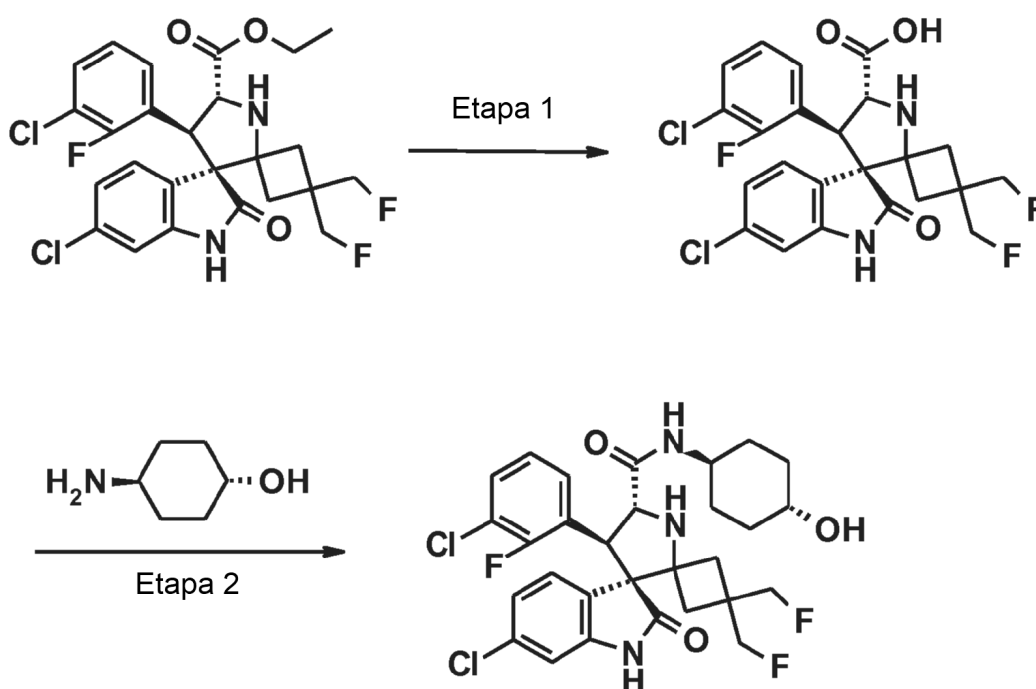


- 10 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoi)l]ciclobutil]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (95 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (46 mg, 0,23 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 56 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 66 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,09-1,91 (12H, m), 2,22-2,36 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,81-3,97 (3H, m), 4,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,62-7,68 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 672 (M + H)<sup>+</sup>

### 20 Ejemplo 121



[Etapa 1] Ácido (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

Se disolvió el compuesto (1,95 g, 3,70 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 57 en etanol (37 ml), se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (7,4 ml, 7,40 mmol) y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 50°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (7,4 ml, 7,40 mmol) a 0°C y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recogió el residuo obtenido por filtración y se secó para dar 2,02 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,92 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,44 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,69 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,91 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 15,1, 10,5 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 14,4, 9,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 15,8, 9,4 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 15,8, 9,4 Hz), 4,78 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,27-7,33 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz).

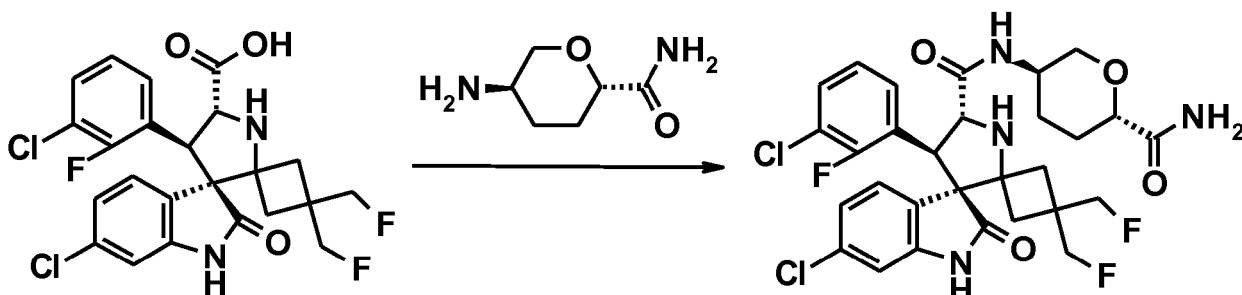
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-(trans-4-hidroxociclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y trans-4-aminociclohexanol (19,4 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 56 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,25-1,42 (5H, m), 1,68 (1H, dd, J = 13,7, 2,3 Hz), 1,81-2,00 (5H, m), 2,07 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,47 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,50-3,64 (2H, m), 3,76-3,93 (2H, m), 4,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,58-4,76 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,53-7,58 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 596 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 122



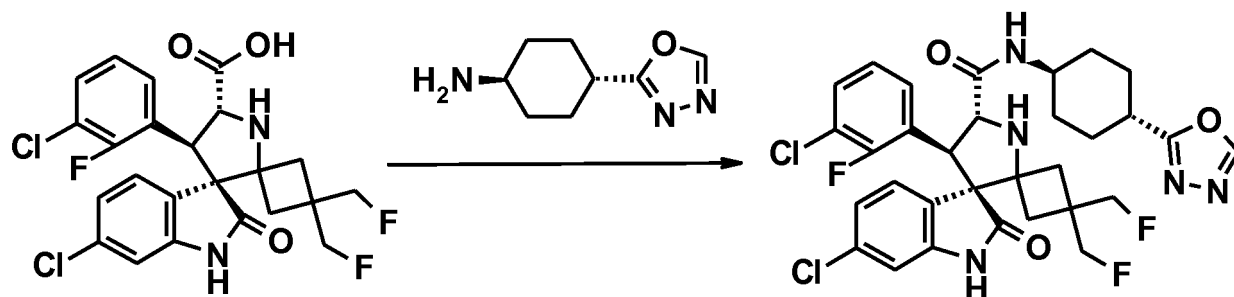
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (26,8 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 72 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,52-1,71 (3H, m), 1,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,04-2,19 (3H, m), 2,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,17 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,74-3,92 (4H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,59-4,77 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,52-7,57 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 625 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 123



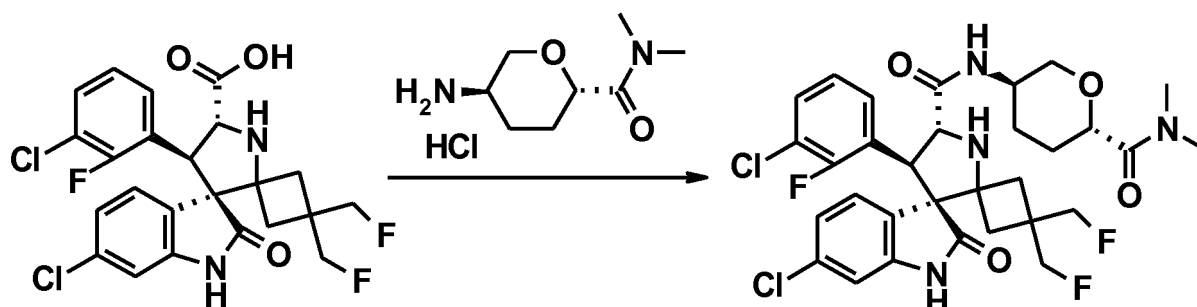
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida



Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (32 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 91 mg (87%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,58 (2H, m), 1,64-1,80 (3H, m), 1,90 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,99 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,07-2,27 (4H, m), 2,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,96-3,04 (1H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 3,79-3,91 (2H, m), 4,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,59-4,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,4 Hz).  
EM (IEN) m/z: 648 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 124

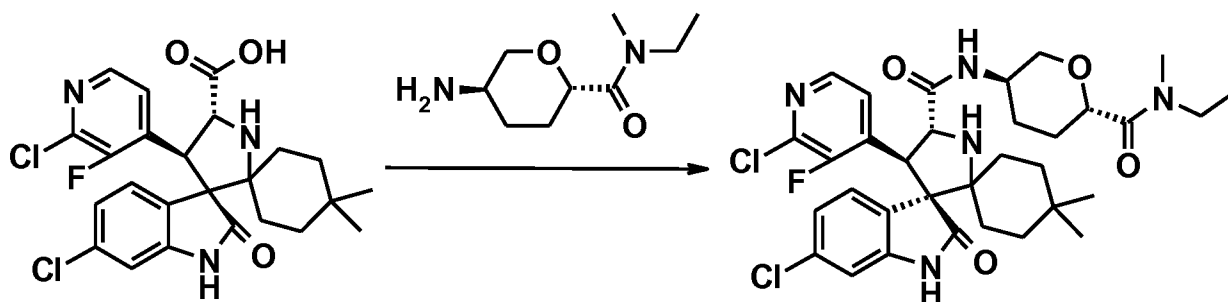


10 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (33,1 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 41 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 79 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,62-1,73 (2H, m), 1,77-1,92 (3H, m), 2,07 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,11-2,18 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,92 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,23 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,77-3,95 (4H, m), 4,22 (1H, dd, J = 9,8, 3,4 Hz), 4,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,60-4,77 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,52-7,57 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 653 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 125

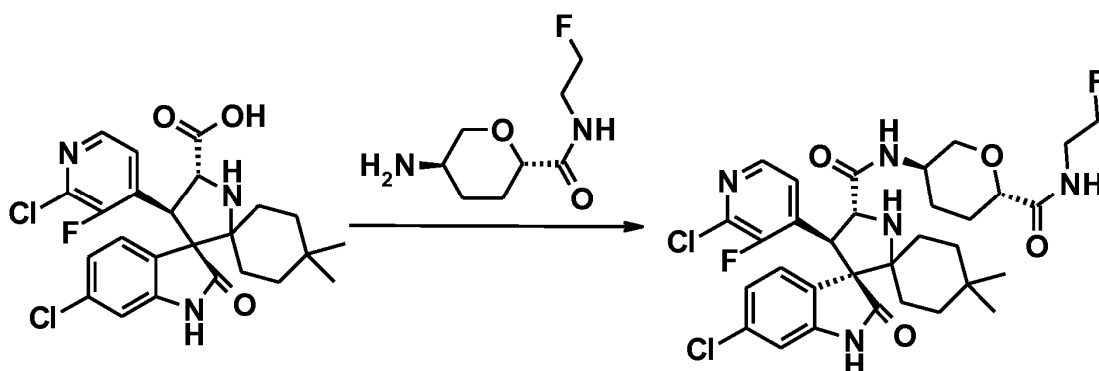


25 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[etil(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (67 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 58 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 122 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,26 (5H, m), 1,37 (1H, d, J = 11,0 Hz), 1,45-1,66 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,15-2,23 (1H, m), 2,91-3,05 (3H, m), 3,25 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,28 (1H, s a), 3,34-3,51 (2H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 660 (M + H)<sup>+</sup>.

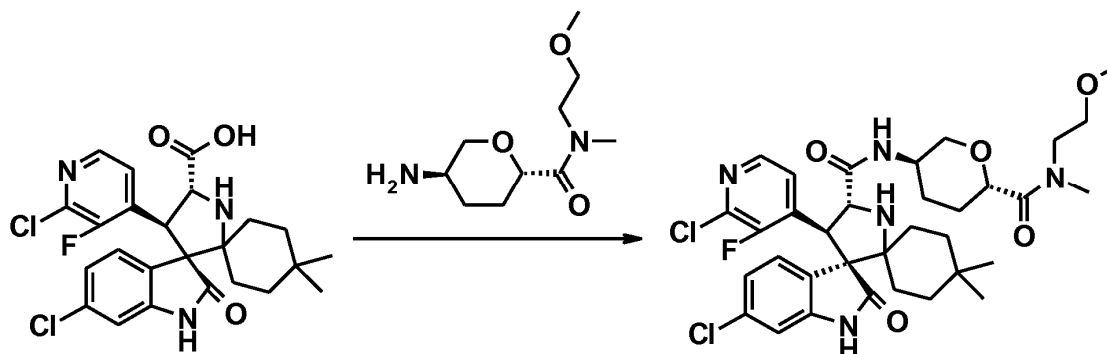
#### Ejemplo 126



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-((3R,6S)-6-[(2-fluoroetil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (68 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 59 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 97 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,25 (2H, m), 1,32-1,83 (8H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,28 (1H, s), 3,49-3,69 (2H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11,0, 2,3 Hz), 3,86-3,95 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,52-4,57 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,48-7,53 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).
- EM (IEN) m/z: 664 (M + H)<sup>+</sup>.

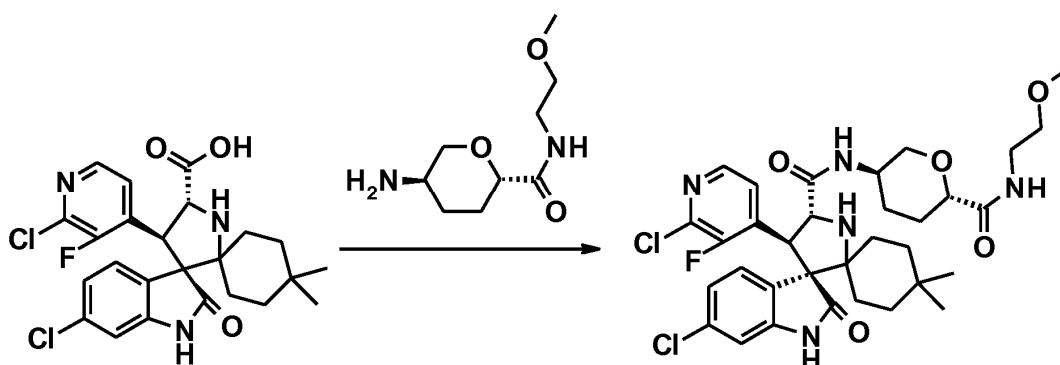
#### Ejemplo 127



- 15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-((3R,6S)-6-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (78 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 60 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 143 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,10-1,25 (2H, m), 1,34-1,41 (1H, m), 1,45-1,67 (4H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,88-2,03 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 2,96-3,14 (3H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,38-3,80 (5H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,14-4,21 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).
- 25 EM (IEN) m/z: 690 (M + H)<sup>+</sup>.

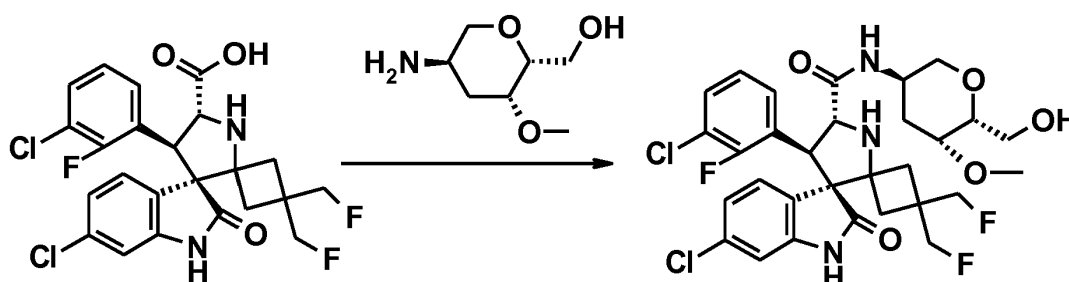
#### Ejemplo 128



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (73 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 61 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 121 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,81 (10H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,26-2,33 (1H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,36 (3H, s), 3,40-3,53 (4H, m), 3,79 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 3,86-3,96 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 676 (M + H)<sup>+</sup>.

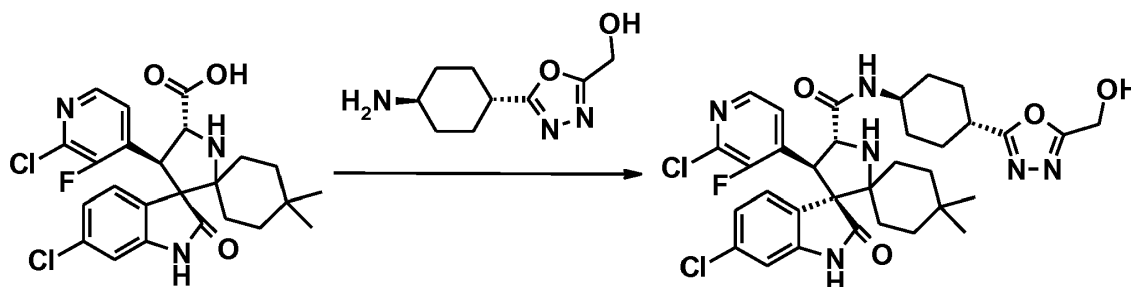
#### Ejemplo 129



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (100 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (65 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 5 del ejemplo de referencia 27 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 95 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41-1,50 (1H, m), 1,65-1,86 (2H, m), 2,03-2,17 (2H, m), 2,36-2,52 (2H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,66-4,32 (7H, m), 4,40 (2H, s a), 4,54-4,82 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 7,11-7,23 (3H, m), 7,36-7,48 (3H, m).  
 EM (IEN) m/z: 642 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 130



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{trans-4-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

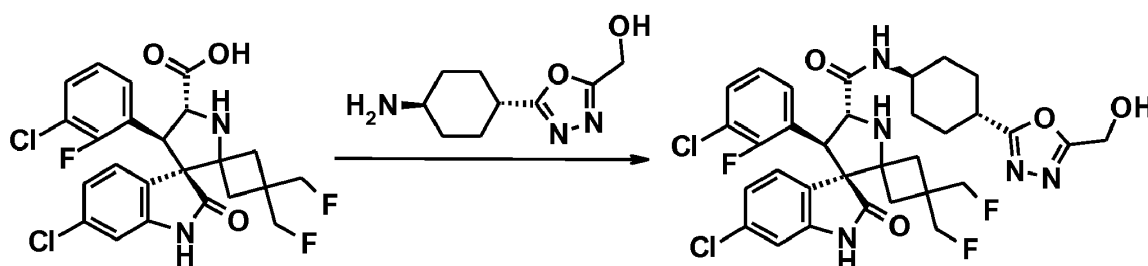
Se usaron el compuesto (64 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (27 mg, 0,13

mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 62 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 55 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,11-1,28 (2H, m), 1,31-1,43 (3H, m), 1,45-1,81 (7H, m), 2,10-2,28 (4H, m), 2,72-2,86 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,18-3,43 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,83 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 671 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 131



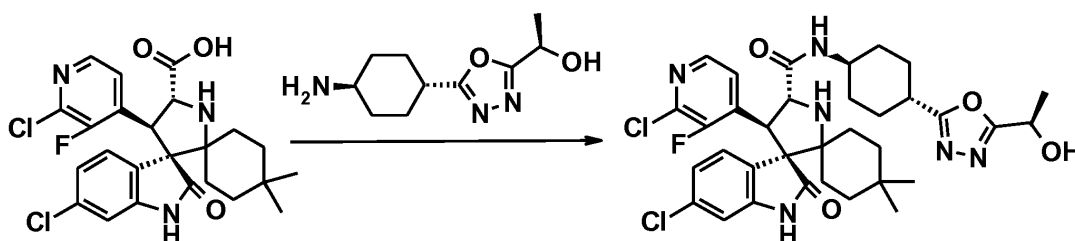
10 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-{trans-4-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (60 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (26 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 62 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 46 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,47 (1H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,63-1,78 (3H, m), 1,86-1,93 (1H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,14-2,27 (2H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,97 (1H, tt, J = 12,0, 3,7 Hz), 3,71 (1H, tt, J = 11,5, 4,0 Hz), 3,77-3,93 (2H, m), 4,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61-4,77 (4H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 678 (M + H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 132



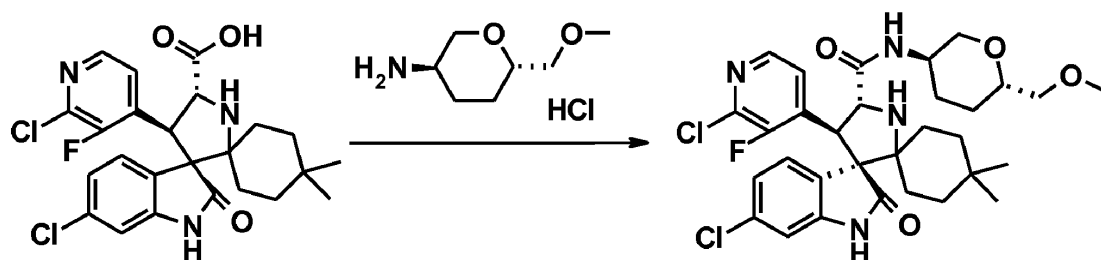
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-[5-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (74 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (33 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 63 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 71 mg (73%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,27 (2H, m), 1,29-1,43 (3H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,56-1,81 (8H, m), 2,09-2,28 (4H, m), 2,86-2,99 (2H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,01-5,11 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 685 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 133



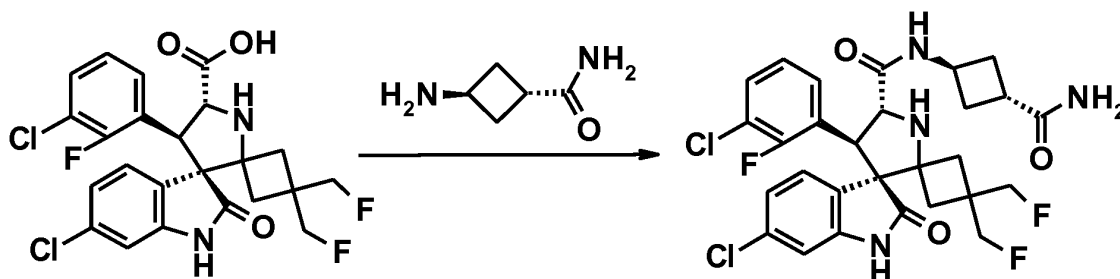
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (70 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 64 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 156 mg (84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,08-1,65 (8H, m), 1,68-1,77 (3H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,27 (1H, s a), 3,33-3,45 (5H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,87-3,96 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,46-7,51 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 134**



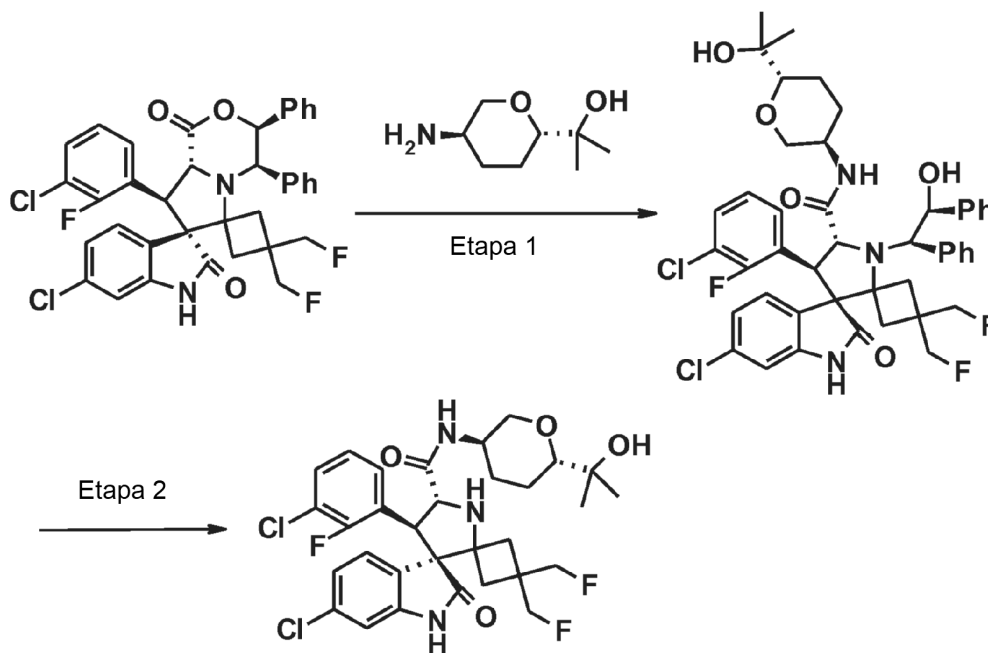
(3'R,4'S,5'R)-N-(trans-3-carbamoilciclobutil)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (75 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (19 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 51 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 66 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,67 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,19-2,37 (2H, m), 2,44-2,63 (3H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,78-3,90 (2H, m), 4,34-4,50 (4H, m), 4,59-4,81 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00-7,13 (1H, m), 7,19-7,26 (1H, m), 7,48-7,59 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 595 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 135**



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (200 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 38 y el compuesto (159 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 118 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo.

5 EM (IEN) m/z: 836 (M + H)<sup>+</sup>.

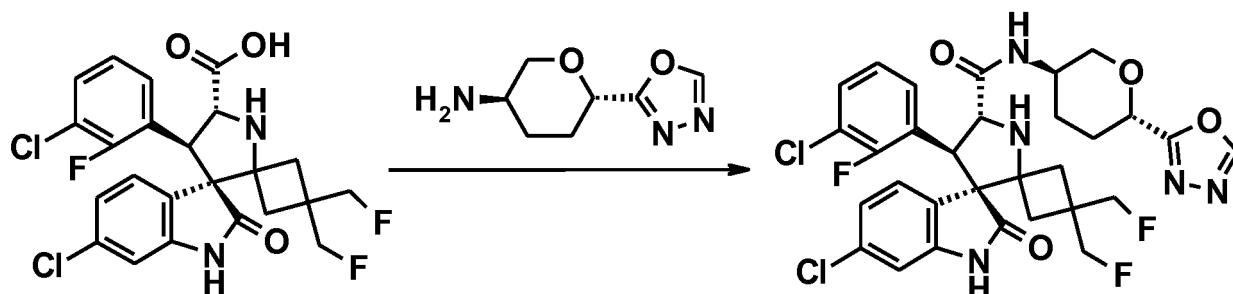
[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (118 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 40 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 7:3 (v/v)].

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,14 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,44-1,60 (2H, m), 1,68 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,83 (1H, d, J = 10,5 Hz), 1,89 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,02-2,12 (2H, m), 2,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,71-3,95 (4H, m), 4,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,59-4,76 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,52-7,56 (1H, m).

15 EM (IEN) m/z: 640 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 136



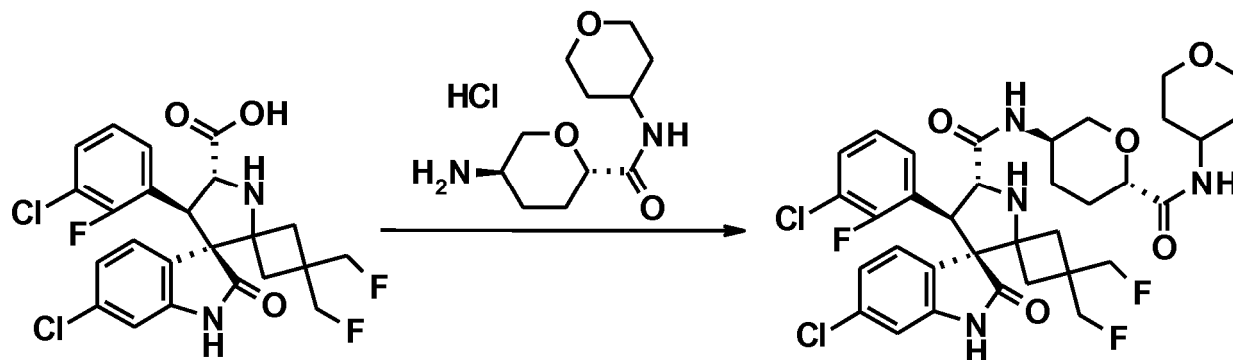
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

20 Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (33 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 6 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 79 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,66-1,76 (2H, m), 1,85 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 2,04-2,35 (4H, m), 2,40 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,33-3,40 (1H, m), 3,78-4,13 (5H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 4,56-4,82 (3H, m), 6,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,85 (1H, s), 8,43 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 650 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 137



30

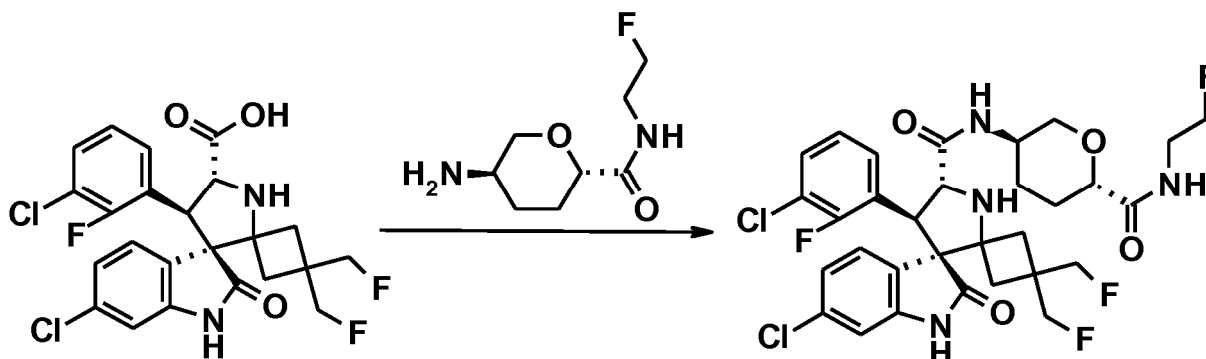
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

35 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (45 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 47 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 79 mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44-1,71 (5H, m), 1,81-1,91 (3H, m), 2,03 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 2,14-2,21 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,39 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz), 3,10 (1H, t,  $J = 10,8$  Hz), 3,43-3,51 (2H, m), 3,74-4,03 (8H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,33-4,41 (2H, m), 4,55-4,76 (2H, m), 6,46 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,0, 2,1$  Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,92 (1H, s).

5 EM (IEN)  $m/z$ : 709 ( $M + H$ ) $^+$ .

### Ejemplo 138



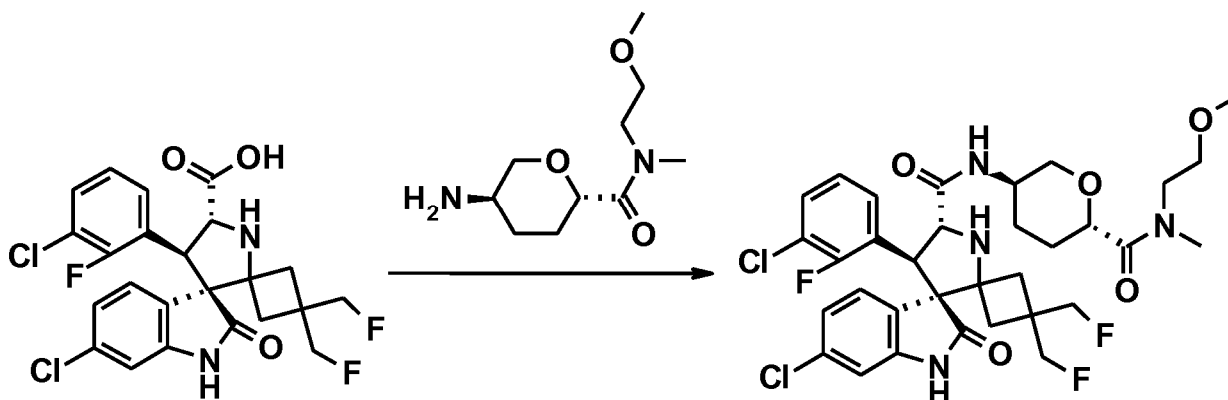
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,6S)-6-[(2-fluoroetil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

10 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (32 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 59 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 64 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47-1,71 (3H, m), 1,84 (1H, dd,  $J = 13,7, 2,8$  Hz), 2,01-2,07 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,39 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz), 3,12 (1H, t,  $J = 10,8$  Hz), 3,47-3,70 (2H, m), 3,78-4,02 (5H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,35-4,40 (2H, m), 4,44 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz), 4,54-4,77 (3H, m), 6,78 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 6,89 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 6,93 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz), 7,41-7,47 (3H, m).

EM (IEN)  $m/z$ : 671 ( $M + H$ ) $^+$ .

### Ejemplo 139



20

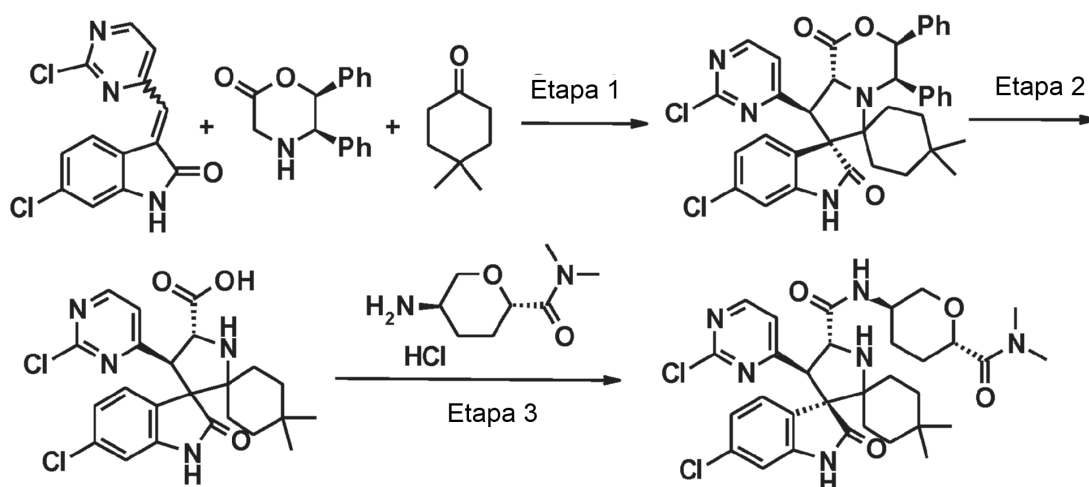
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-((3R,6S)-6-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

25 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (36 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 60 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 49 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,61 (3H, m), 1,70 (1H, dd,  $J = 13,4, 2,4$  Hz), 1,81-2,11 (4H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,41 (1H, d,  $J = 12,7$  Hz), 2,91-3,17 (2H, m), 3,23 (1H, t,  $J = 9,8$  Hz), 3,32 (3H, s), 3,49-3,63 (3H, s a), 3,78-4,23 (6H, m), 4,38 (2H, s), 4,54-4,75 (2H, m), 6,75 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35-7,47 (3H, m).

EM (IEN)  $m/z$ : 697 ( $M + H$ ) $^+$ .

## Ejemplo 140



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (3,80 g, 13,0 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 65 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 4,48 g (53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,33 (3H, s), 0,59 (3H, s), 0,93-1,55 (6H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,93 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,60 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,73-6,76 (1H, m), 6,80-6,93 (4H, m), 6,97-7,10 (3H, m), 7,10-7,37 (7H, m), 8,43 (1H, d, J = 5,2 Hz).  
10 EM (FAB) m/z: 653 (M + H)<sup>+</sup>.

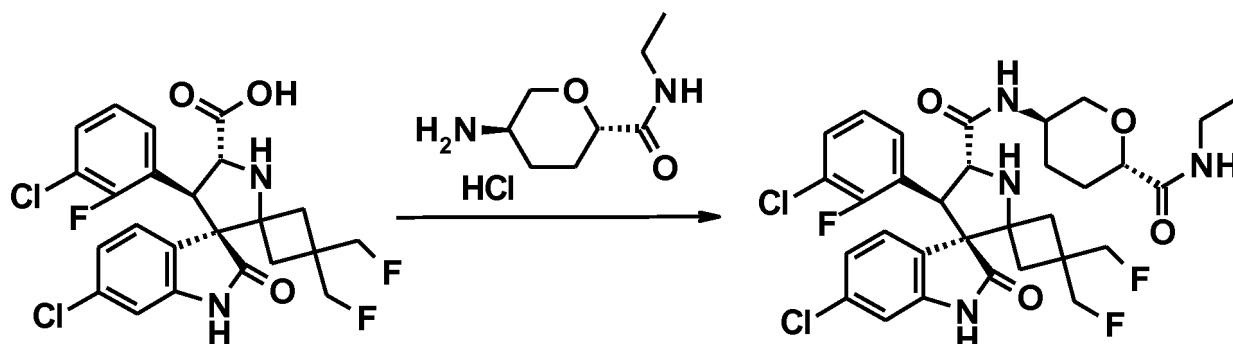
[Etapa 2] Ácido (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico

- 15 Se usó el compuesto (952 mg, 1,46 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 12 para dar 314 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.  
EM (FAB) m/z: 475 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropirimidin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoi)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 20 Se usaron el compuesto (120 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y el compuesto (51 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 41 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 62 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,66 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,13-1,73 (9H, m), 1,90-2,08 (2H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,26-3,35 (1H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 4,11-4,17 (2H, m), 4,33-4,42 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,1 Hz).  
25 EM (IEN) m/z: 629 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 141





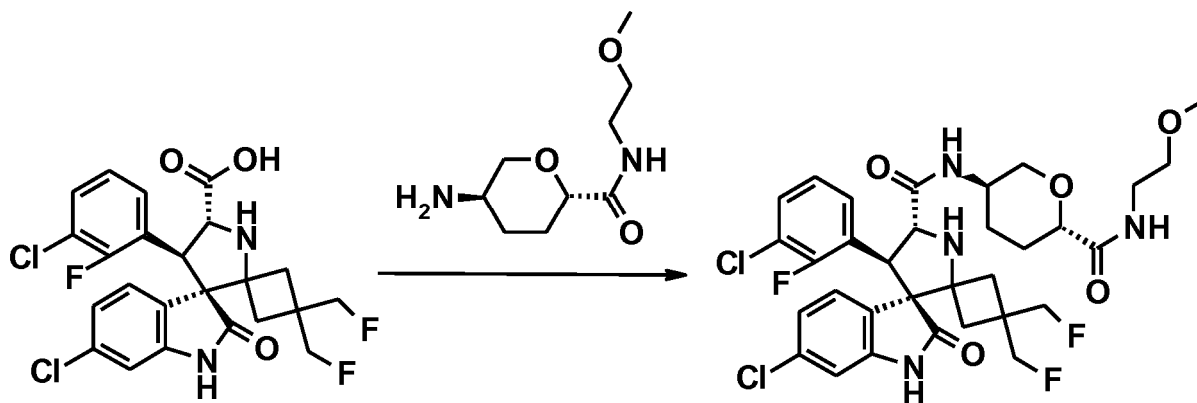
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(flúorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (62 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 34 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 94 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,60 (2H, m), 1,68 (1H, dd, J = 13,5, 2,5 Hz), 1,83-1,86 (1H, m), 2,03 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,13-2,20 (1H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,39 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,10 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,71-3,98 (5H, m), 4,12 (1H, ddd, J = 10,9, 4,8, 1,3 Hz), 4,37 (2H, s), 4,54-4,75 (2H, m), 6,51 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,40-7,47 (2H, m), 7,68 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 653 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 142



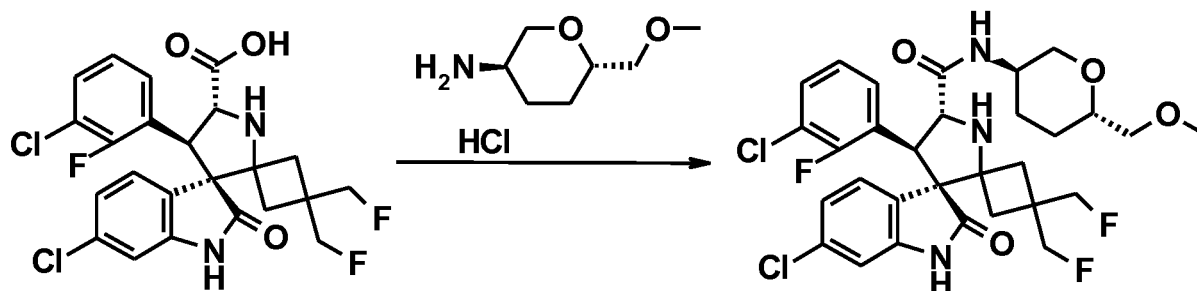
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (73 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 61 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 116 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47-1,63 (2H, m), 1,68 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 1,84 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 2,03 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,13-2,21 (1H, m), 2,27-2,31 (1H, m), 2,38 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,10 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,36 (3H, s), 3,44-3,47 (4H, m), 3,77-4,01 (5H, m), 4,12 (1H, ddd, J = 10,9, 4,3, 1,4 Hz), 4,37 (2H, s), 4,54-4,75 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,82-6,87 (1H, m), 6,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,60 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 683 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 143



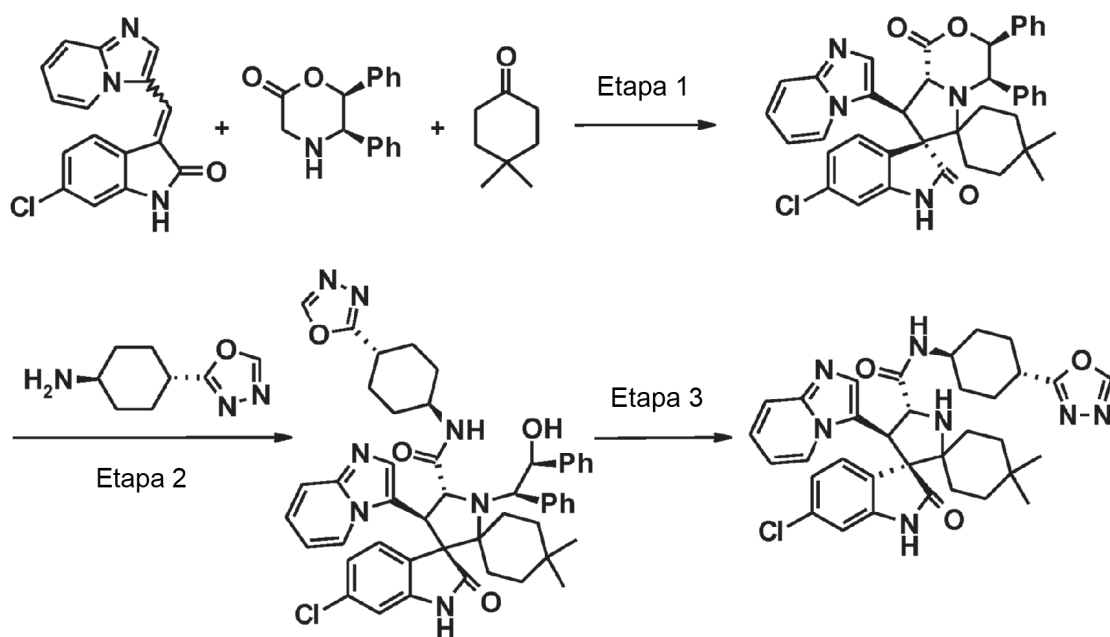
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (150 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (70 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 64 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 121 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-1,55 (2H, m), 1,63-1,76 (2H, m), 1,83 (1H, dd, J = 13,5, 3,0 Hz), 2,04 (1H, dd, J = 12,4, 2,7 Hz), 2,12-2,19 (1H, m), 2,37 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,09 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,34-3,45 (5H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,78-4,02 (4H, m), 4,07 (1H, ddd, J = 10,6, 4,3, 1,5 Hz), 4,38 (2H, s), 4,55-4,76 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,53 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 626 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 144



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2''(1''H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (550 mg, 1,86 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 66 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 344 mg (28%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,26 (3H, s), 0,54 (3H, s), 0,96-1,00 (2H, m), 1,07-1,10 (2H, m), 1,31-1,39 (4H, m), 1,69-1,71 (4H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 2,25-2,28 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,91 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,52 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,82-6,84 (2H, m), 7,01-7,28 (16H, m), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,02-8,05 (1H, m), 8,21 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 658 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (4'R,5'R)-6"-cloro-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4'-[imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usaron el compuesto (344 mg, 0,52 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (265 mg, 1,57 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 5 para dar 239 mg (55%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.  
EM (IEN) m/z: 824 (M + H)<sup>+</sup>.

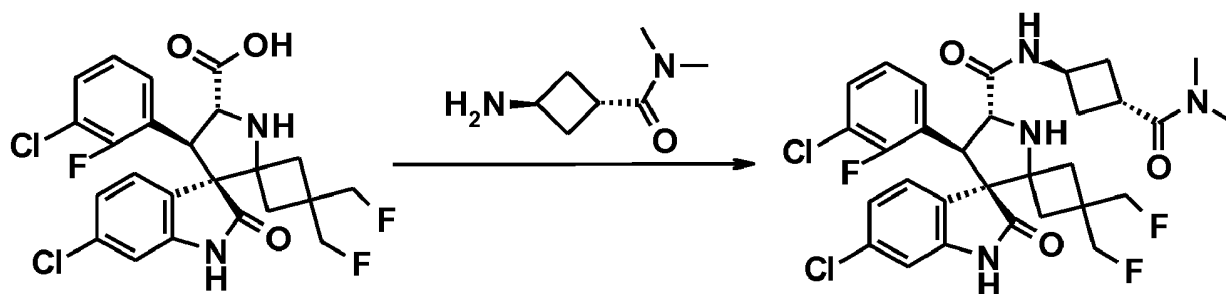
- 20 [Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (239 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 81 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,70 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,13-1,22 (2H, m), 1,27-1,88 (10H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,06-2,27 (3H, m), 3,01 (1H, tt, J = 12,1, 4,1 Hz), 3,69 (1H, tt, J = 12,1, 4,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,72 (1H, td, J = 6,9, 0,9 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,13 (1H, td, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,84 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 628 (M + H)<sup>+</sup>.

30

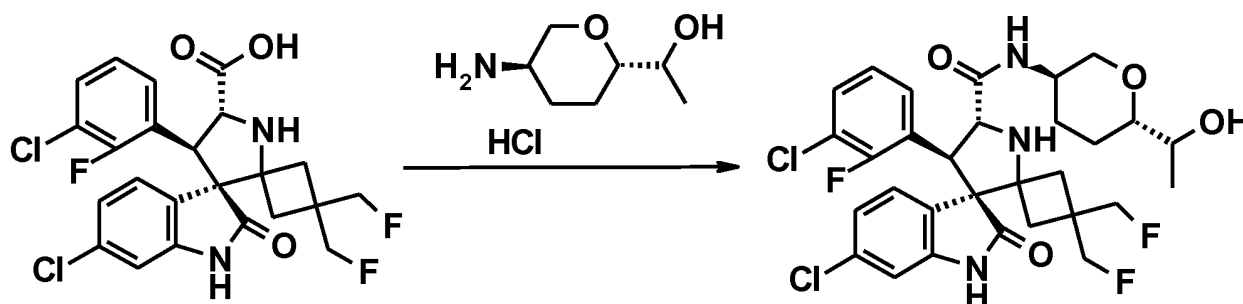
## Ejemplo 145



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-3-(dimetilcarbamoil)ciclobutil]-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (39 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 52 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 72 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69 (1H, dd, J = 13,5, 3,0 Hz), 1,86 (1H, dd, J = 13,5, 3,0 Hz), 2,10 (1H, dd, J = 12,8, 2,8 Hz), 2,21-2,31 (2H, m), 2,40 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,70-2,81 (2H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 6,2, 1,6 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,79-4,00 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 4,39 (2H, s), 4,59-4,82 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 7,3 Hz).
- EM (IEN) m/z: 623 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 146 (isómero A) y 147 (isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-((3R,6S)-6-[1-hidroxietyl]tetrahidro-2H-piran-3-il)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usaron el compuesto (300 mg, 0,6 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (131 mg, 0,72 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 30 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar una mezcla de diastereómeros. Se resolvió la mezcla de diastereómeros obtenida y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)] para dar por separado 161 mg (42%: isómero A) y 86 mg (23%: isómero B) de los compuestos del título en forma de sólidos incoloros.

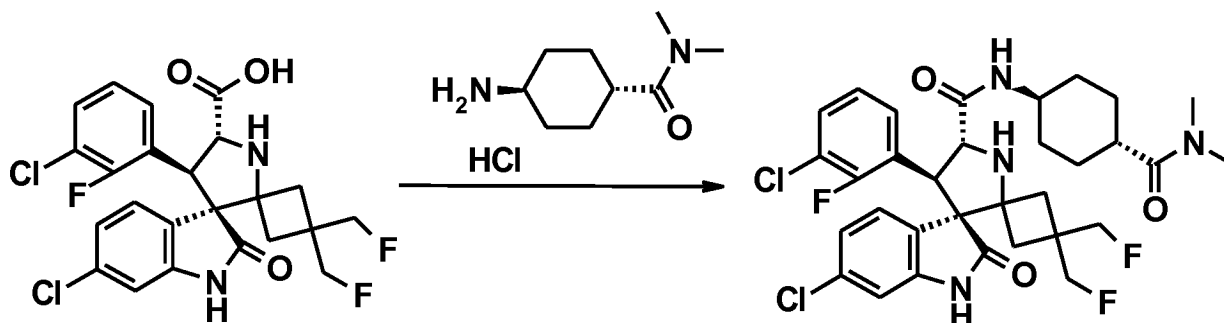
## Isómero A:

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,44 (1H, ddd, J = 24,5, 12,1, 4,1 Hz), 1,61-1,75 (3H, m), 1,84 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 2,01-2,09 (2H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,38 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,09 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,23 (1H, dt, J = 11,3, 2,9 Hz), 3,79-3,99 (5H, m), 4,07 (1H, dc, J = 10,5, 2,3 Hz), 4,38 (2H, s), 4,55-4,76 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 7,52 (1H, s).
- EM (IEN) m/z: 626 (M + H)<sup>+</sup>.

## Isómero B:

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,39-1,50 (2H, m), 1,67 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 1,72-1,78 (1H, m), 1,83 (1H, dd, J = 13,7, 3,2 Hz), 2,04 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,12-2,18 (1H, m), 2,38 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,64 (1H, s), 3,03-3,09 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J = 23,8, 9,2 Hz), 3,88-4,03 (3H, m), 4,08 (1H, ddd, J = 11,0, 4,2, 1,4 Hz), 4,38 (2H, s), 4,55-4,76 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,50 (1H, s).
- 35 EM (IEN) m/z: 626 (M + H)<sup>+</sup>.

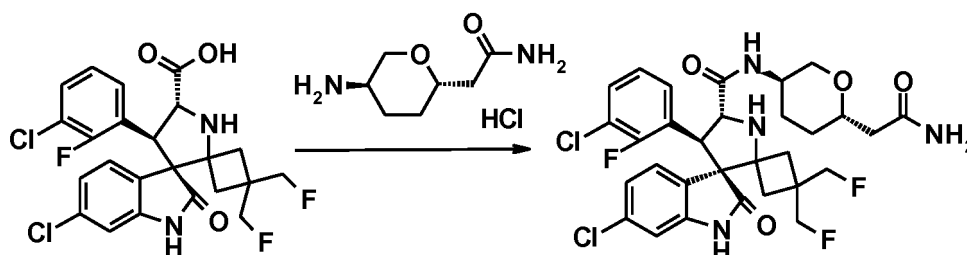
## Ejemplo 148



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y clorhidrato de trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (WO2008/068171) (29 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 62 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,34 (2H, m), 1,61-1,87 (6H, m), 2,01-2,15 (3H, m), 2,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,45-2,54 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,70-4,03 (4H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,56-4,79 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,85-6,91 (1H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 8,19 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 651 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 149

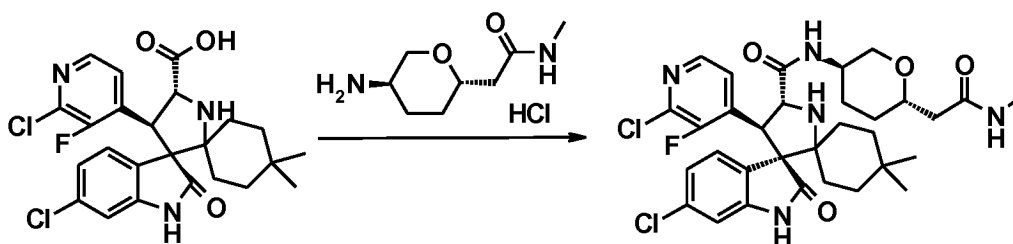


- 15 (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(2-amino-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (60 mg, 0,12 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (28 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 49 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 29 mg (38%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46-1,57 (2H, m), 1,66-1,69 (1H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,13-2,15 (1H, m), 2,37-2,46 (3H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,66-3,70 (1H, m), 3,80-4,08 (5H, m), 4,35-4,40 (2H, m), 4,56-4,75 (2H, m), 5,35 (1H, s), 6,21 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,52 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 639 (M + H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 150



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

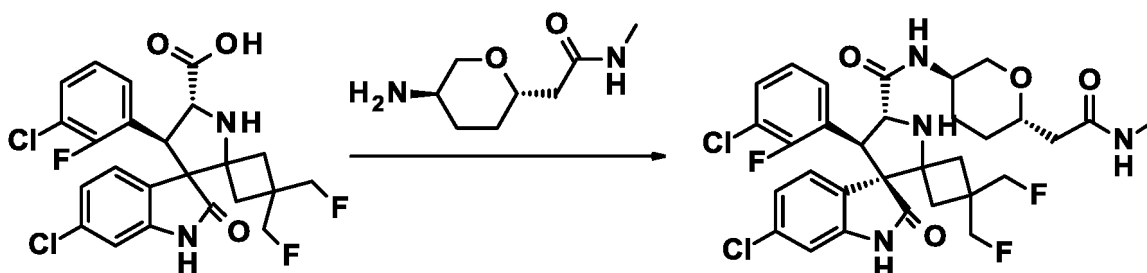
- 30 Se usaron el compuesto (99 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (180 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 67 como materiales de partida y se trataron del mismo modo

que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 35 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,59 (3H, s), 0,90-0,99 (4H, m), 1,10-1,13 (1H, m), 1,19-1,33 (2H, m), 1,40-1,43 (1H, m), 1,48-1,60 (3H, m), 1,70-1,76 (3H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,14 (1H, dd, J = 14,3, 5,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 14,0, 7,7 Hz), 2,54 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,08 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,52-3,50 (1H, m), 3,58-3,67 (3H, m), 4,45 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,62 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 646 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 151



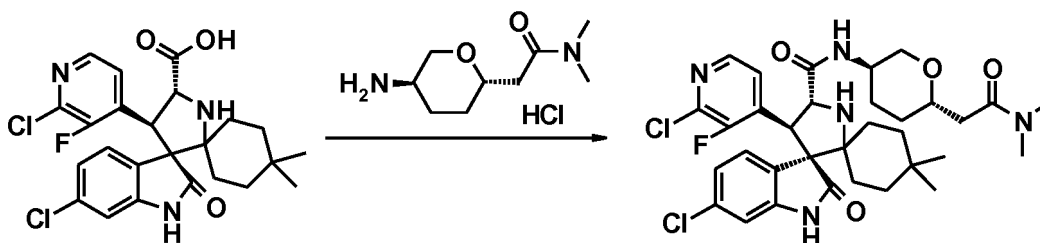
10 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-N-((3R,6S)-6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (81 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (197 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 67 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 28 mg (26%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46-1,52 (2H, m), 1,66-1,69 (1H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 2,11-2,13 (1H, m), 2,36-2,39 (3H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,09 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,67-3,69 (1H, m), 3,80-4,05 (5H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 4,56-4,74 (2H, m), 6,15-6,16 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,93 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,16-7,12 (2H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,56 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 653 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 152



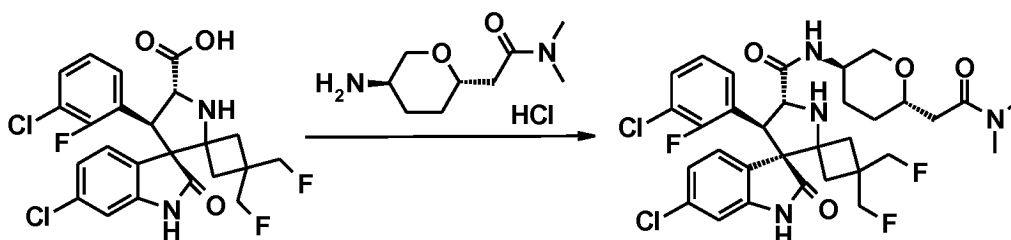
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-((3R,6S)-6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (98 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (53 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 68 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 82 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,11-1,26 (2H, m), 1,34-1,62 (5H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,91-1,93 (1H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,34 (1H, dd, J = 15,2, 5,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 15,2, 6,6 Hz), 2,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,13 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,27 (1H, s), 3,82-4,00 (3H, m), 4,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51-7,44 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 660 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 153



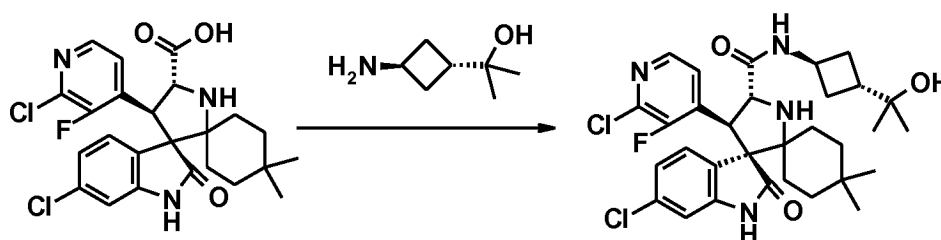
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,6S)-6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-3-il)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (81 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 121 y el compuesto (53 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 68 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 58 mg (54%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44-1,50 (2H, m), 1,66-1,68 (1H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,31-2,39 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J = 15,5, 6,9 Hz), 2,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,09 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,83-3,99 (6H, m), 4,37 (2H, s), 4,57-4,74 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,92 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,36-7,37 (2H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 7,57-7,54 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 667 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 154



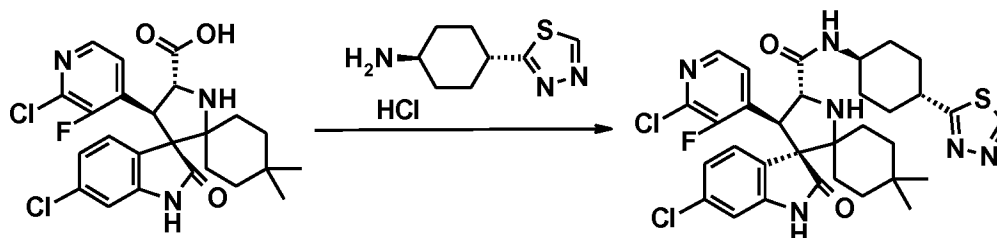
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (45 mg, 0,09 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (13 mg, 0,10 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 69 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 38 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,05-2,10 (16H, m), 2,31-2,46 (3H, m), 3,34 (1H, s a), 4,22-4,34 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 8,90 Hz), 4,66 (1H, d, J = 8,90 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,83 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,82-7,89 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,04 Hz).

EM (IEN) m/z: 603 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 155



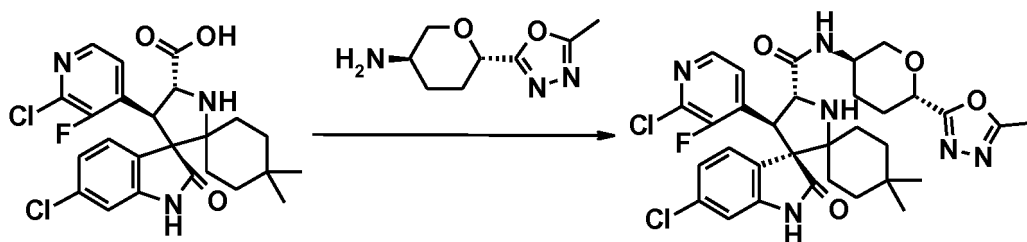
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (84 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (46 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 70 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 76 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,26 (2H, m), 1,34-1,55 (5H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 3,18-3,43 (2H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 8,88 Hz), 4,66 (1H, d, J = 8,88 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,31, 2,00 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,15 Hz), 9,05 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

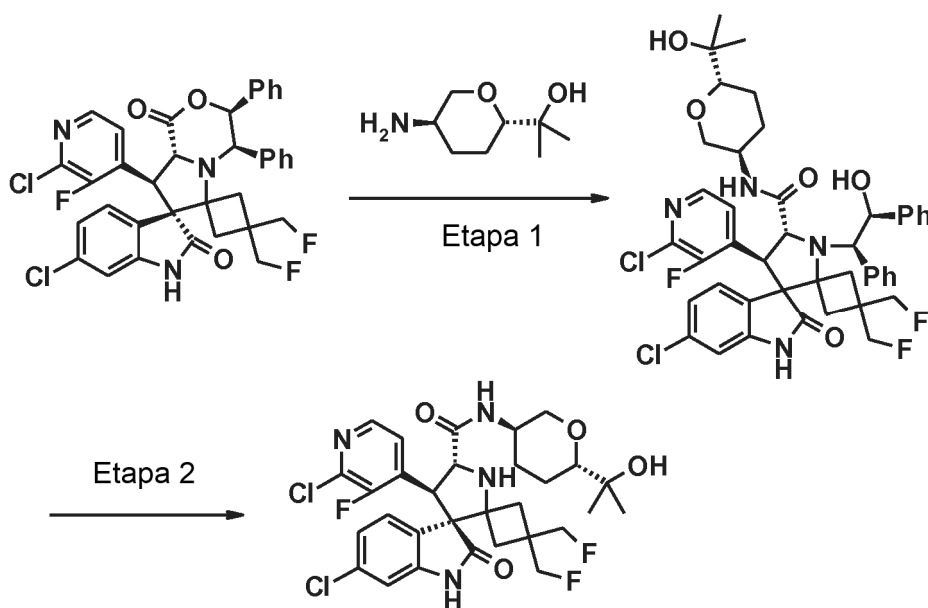
## Ejemplo 156



(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (204 mg, 0,39 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (79 mg, 0,43 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 71 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 165 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,11-1,27 (2H, m), 1,35-1,43 (1H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,60-1,83 (4H, m), 2,07-2,28 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,14-3,43 (2H, m), 3,98-4,07 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,16 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,16 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 9,74, 2,86 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,02, 1,72 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,59 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,15 Hz), 8,08 (1H, s). EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 157



- 15 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(flourometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- Se le añadieron el compuesto (267 mg, 1,55 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 y trietilamina (0,23 ml, 2,06 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,5 ml) del compuesto (350 mg, 0,52 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 91 y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 36 horas. Después del enfriamiento, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 11:1 (v/v)] para dar 232 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 20 EM (IEN) m/z: 837 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(flourometil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

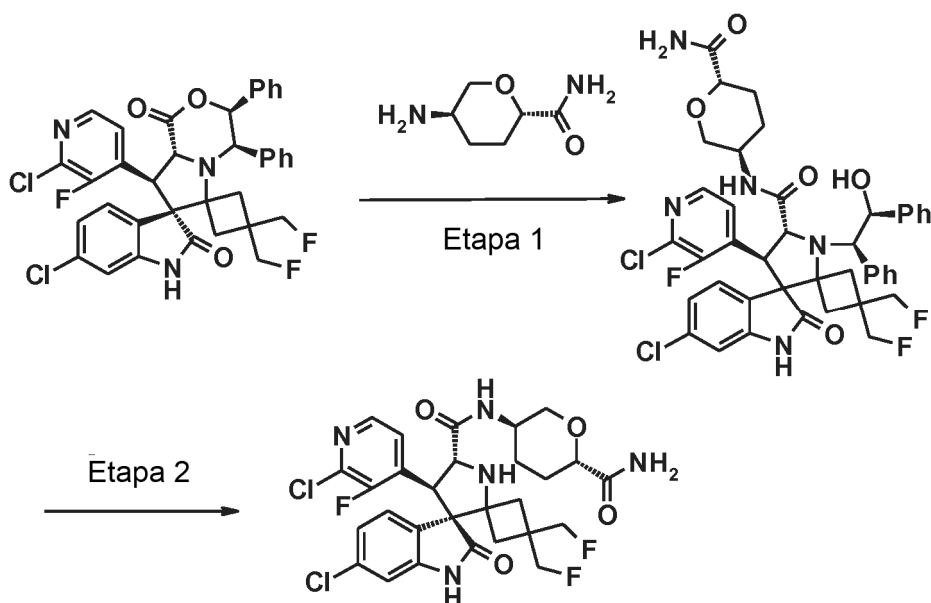
Se usó el compuesto (162 mg, 0,38 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del

mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 58 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 1:1 (v/v)].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,39-1,59 (2H, m), 1,62-1,88 (3H, m), 2,03 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,16 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,38 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,48 (1H, s), 3,04-3,13 (2H, m), 3,78-4,11 (5H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 4,53-4,79 (2H, m), 6,80 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,88 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz). EM (IEN) m/z: 641 (M + H)<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 158



[Etapa 1] (3'S,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

10

Se usaron el compuesto (300 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 91 y el compuesto (240 mg, 1,33 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 180 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

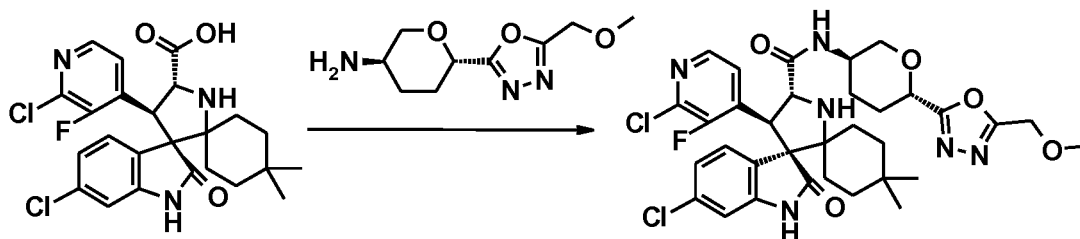
Se usó el compuesto (150 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 76 mg (59%) del compuesto del título en forma de un sólido [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)].

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47-1,74 (3H, m), 1,85 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,03 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,16-2,43 (3H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,76-4,16 (6H, m), 4,29-4,43 (2H, m), 4,53-4,76 (2H, m), 5,70 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,30 (1H, s). EM (IEN) m/z: 626 (M + H)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 159



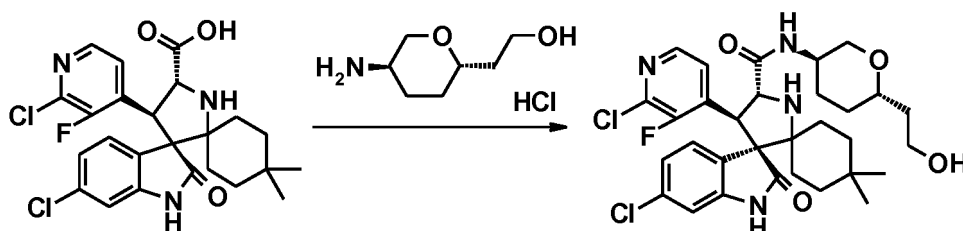
(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{trans-4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida



Se usaron el compuesto (174 mg, 0,34 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (78 mg, 0,37 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 72 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 168 mg, (73%) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,10-1,26 (2H, m), 1,30-1,55 (5H, m), 1,58-1,82 (5H, m), 2,08-2,29 (4H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,19-3,39 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,71-3,85 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,62 (2H, s), 4,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,50 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 685 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 160



10

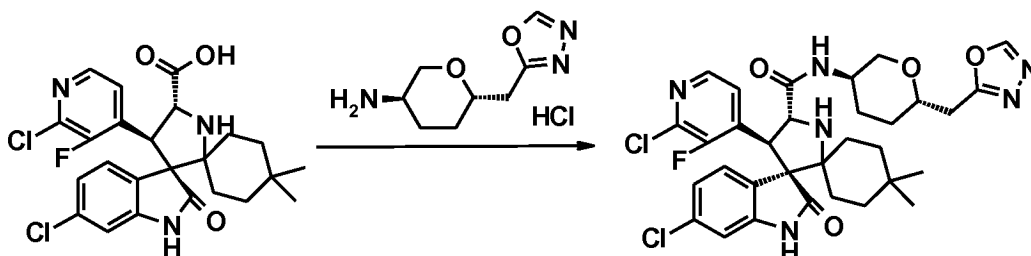
(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(2-hidroxietyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (101 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (19 mg, 0,10 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 73 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 21 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,15-1,22 (2H, m), 1,35-1,72 (11H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,42 (1H, s a), 3,12 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,28 (1H, s a), 3,53 (1H, s a), 3,77 (2H, s a), 3,89-3,89 (1H, m), 4,02-4,04 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,72 (1H, s a), 7,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,30-7,32 (1H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 4,6 Hz).  
EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 161

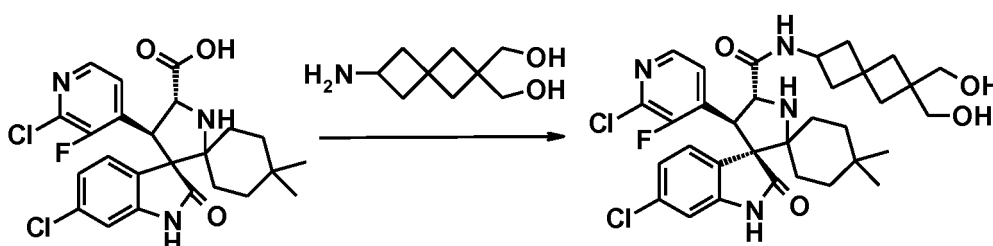


(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

25 Se usaron el compuesto (200 mg, 0,41 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (58 mg, 0,26 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 74 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 72 mg (42%) del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,59 (3H, s), 0,90-0,99 (4H, m), 1,10-1,12 (1H, m), 1,19-1,21 (1H, m), 1,41-1,63 (5H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 1,83-1,88 (2H, m), 3,00-3,15 (3H, m), 3,51 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,71-3,65 (3H, m), 4,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,63 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,14 (1H, s), 10,62 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 657 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 162



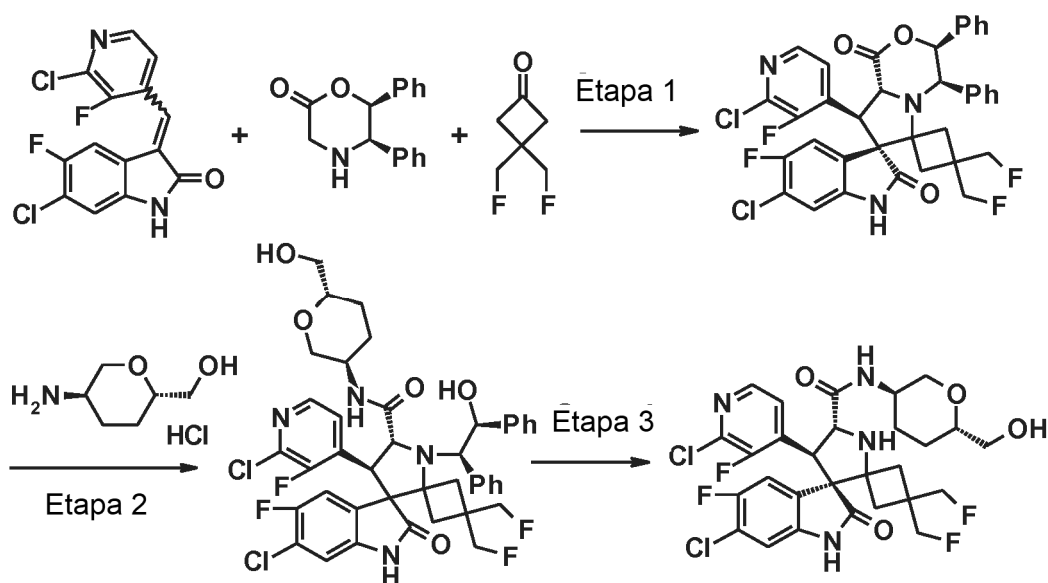
(3'R,4'S,5'R)-N-[6,6-bis(hidroximetil)espiro[3.3]hepta-2-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (98 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (38 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 5 del ejemplo 12 para dar 76 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,13-1,22 (2H, m), 1,33-1,36 (1H, m), 1,55-1,57 (2H, m), 1,72-1,87 (5H, m), 1,97-2,00 (4H, m), 2,36-2,47 (2H, m), 3,46-3,54 (4H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,65 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 649 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 163



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difeníl-3',4',8',8a''-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usaron el compuesto (402 mg, 3,0 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 y el compuesto (981 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 11 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,20 g (57%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,74 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,42 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,84 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,19 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,00-4,04 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,31 (1H, t, J = 10,1 Hz), 4,43 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,53 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,65 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,26 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,29 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,78-6,79 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,21-7,29 (8H, m), 7,73 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 5,0 Hz).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (348 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (251 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 353 mg (85%) del compuesto del título en forma de un sólido.

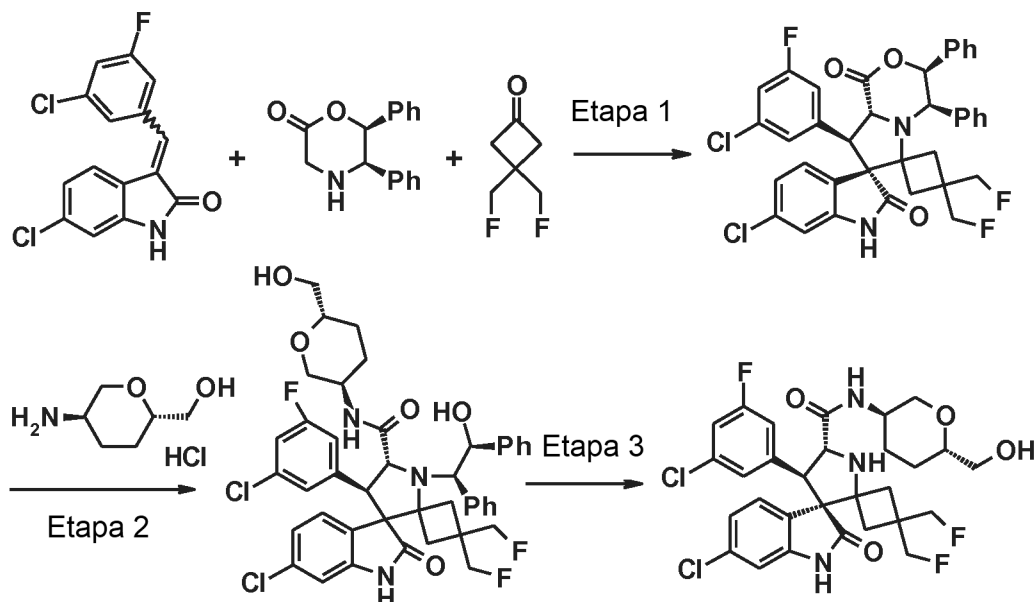
EM (IEN) m/z: 827 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (353 mg, 0,43 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 140 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,42-1,46 (1H, m), 1,59-1,65 (1H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 1,99-2,13 (2H, m), 2,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,16 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,37-3,39 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,76-3,84 (1H, m), 3,88 (1H, s), 3,90-3,93 (1H, m), 4,00 (1H, s), 4,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,60-4,82

(2H, m), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,60-7,61 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 635 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164**

- 5 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pírrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usaron el compuesto (402 mg, 3,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 y el compuesto (981 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 6 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,32 g (65%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,45 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,88 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,30 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,07 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,14-4,19 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 13,1, 9,4 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 12,8, 9,6 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,24 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,18 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,87-6,90 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,21-7,30 (10H, m), 7,54 (1H, s).

- 15 [Etapa 2] (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pírrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (338 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (251 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 335 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido.

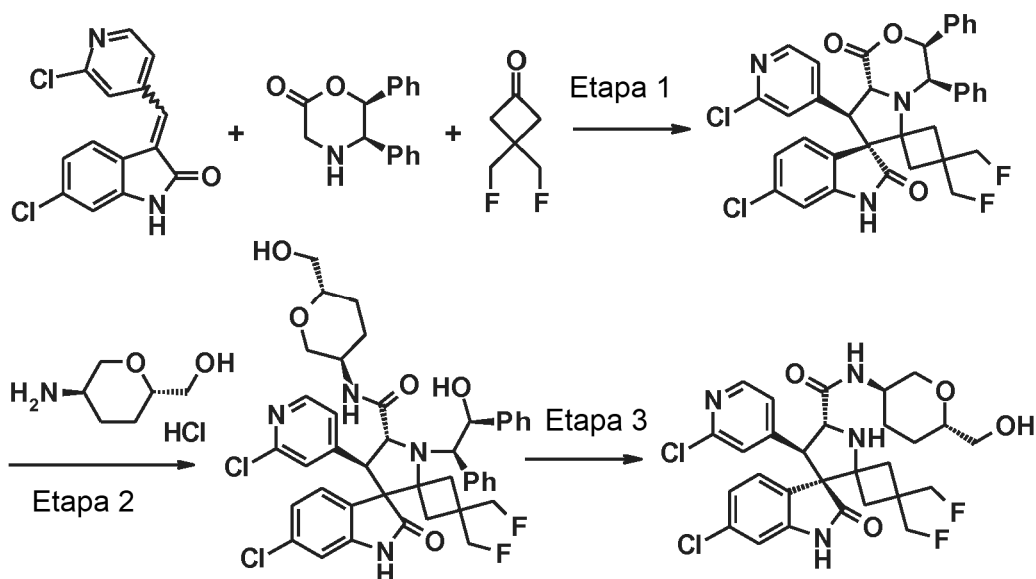
- 20 EM (IEN) m/z: 808 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pírrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 25 Se usó el compuesto (335 mg, 0,41 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 97 mg (38%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,41-1,45 (1H, m), 1,51-1,78 (3H, m), 1,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,98-2,11 (2H, m), 2,46 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,33-3,40 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,74-3,84 (2H, m), 3,87-3,94 (3H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56-4,78 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz).

- 30

## Ejemplo 165



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-bis(flúorometil)-3',4'-difeníl-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-7',3"-indol]-1',2'(1"H)-diona

- 5 Se usaron el compuesto (402 mg, 3,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 y el compuesto (873 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,35 g (68%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,65 (1H, d, J = 14,9 Hz), 2,46 (1H, d, J = 14,9 Hz), 2,88 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,32 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,01-4,10 (2H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 13,2, 9,5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 12,9, 9,5 Hz),  
 10 4,65 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,26 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 5,2, 1,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,91-6,95 (3H, m), 7,20-7,27 (10H, m), 7,85 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 5,4 Hz).

[Etapa 2] (3'S,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-bis(flúorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usaron una solución en metanol (5 ml) del compuesto (330 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (251 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 222 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-1,29 (1H, m), 1,46-1,51 (2H, m), 1,61-1,64 (1H, m), 1,99 (1H, dd, J = 7,3, 4,6 Hz),  
 20 2,11 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,63 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,70 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,82 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,27-3,31 (1H, m), 3,46-3,60 (3H, m), 3,81-3,84 (2H, m), 3,93-3,97 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,18 (1H, s), 4,30 (1H, s), 4,44 (1H, dd, J = 12,6, 9,6 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 12,5, 9,8 Hz), 4,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,62 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 6,80-6,83 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,05-7,19 (6H, m), 7,29-7,32 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz).

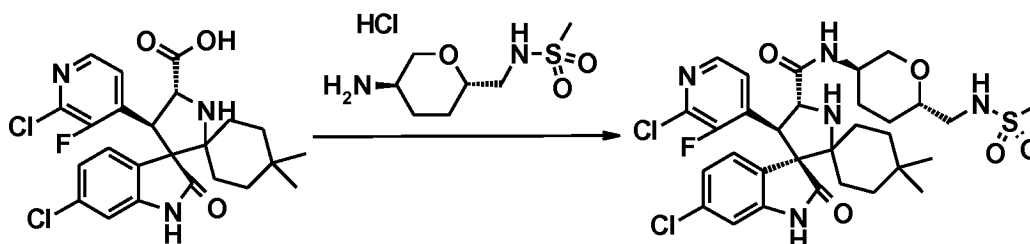
- 25 [Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (222 mg, 0,28 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 80 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:2-propanol = 2:3 (v/v)].

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,40-1,46 (1H, m), 1,54-1,80 (3H, m), 1,88 (1H, d, J = 12,4 Hz), 1,98-2,11 (2H, m), 2,47 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,15 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,36-3,39 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 3,88-4,00 (3H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,60-4,80 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 5,5 Hz).  
 EM (IEN) m/z: 599 (M + H)<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 166

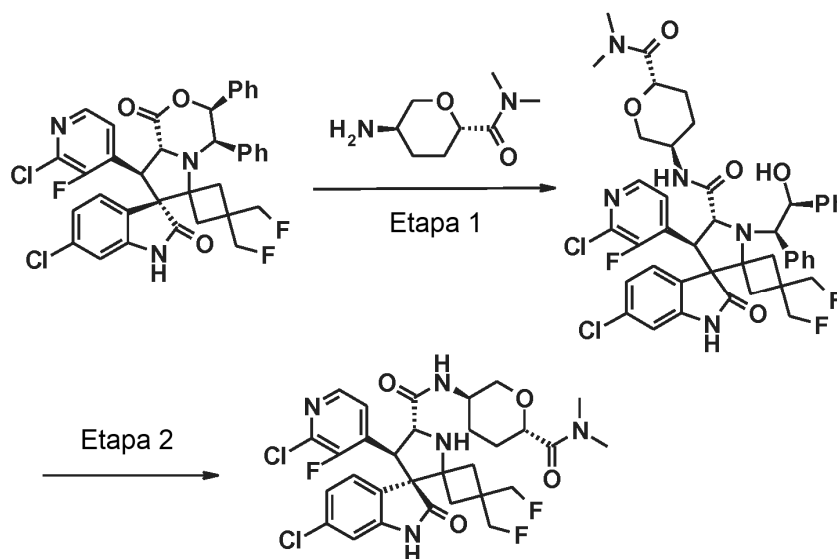


(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-[[[metilsulfonyl]amino]metil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usaron el compuesto (199 mg, 0,40 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (81 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 76 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 184 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,12-1,22 (2H, m), 1,34-1,37 (1H, m), 1,43-1,62 (5H, m), 1,68-1,78 (3H, m), 2,09-2,11 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,02-3,12 (2H, m), 3,26-3,32 (2H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,88-3,88 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,74 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,37 (1H, s), 7,50-7,47 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz). EM (IEN) m/z: 682 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 167



- 15 [Etapa 1] (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

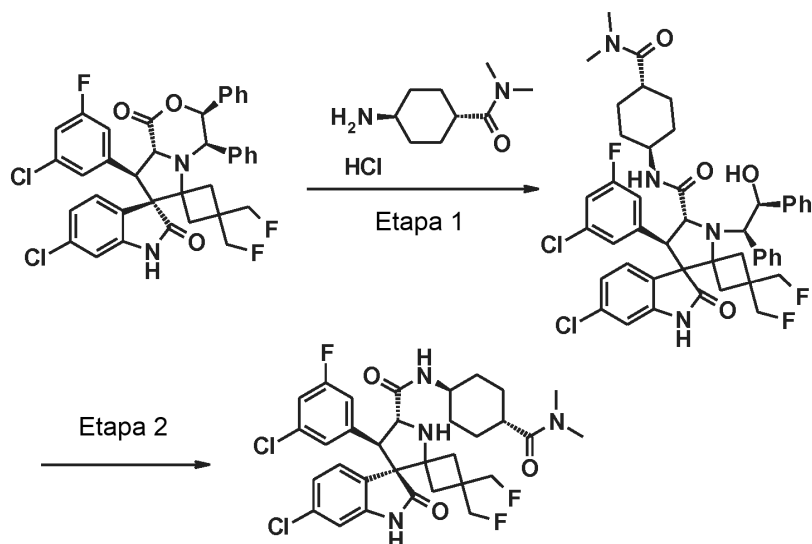
20 Se usaron el compuesto (350 mg, 0,52 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 91 y el compuesto (267 mg, 1,55 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 77 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 157 para dar 232 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 850 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

25 Se usó el compuesto (320 mg, 0,38 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 138 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 2:3 (v/v)].

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52-1,63 (2H, m), 1,69 (1H, dd, J = 13,5, 2,5 Hz), 1,82-2,08 (4H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,39 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,24 (1H, dd, J = 10,5, 8,7 Hz), 3,79-4,09 (4H, m), 4,16 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 4,34-4,41 (2H, m), 4,54-4,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,44 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 5,0

Hz).  
EM (IEN) m/z: 654 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 168**

5 [Etapa 1] (4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

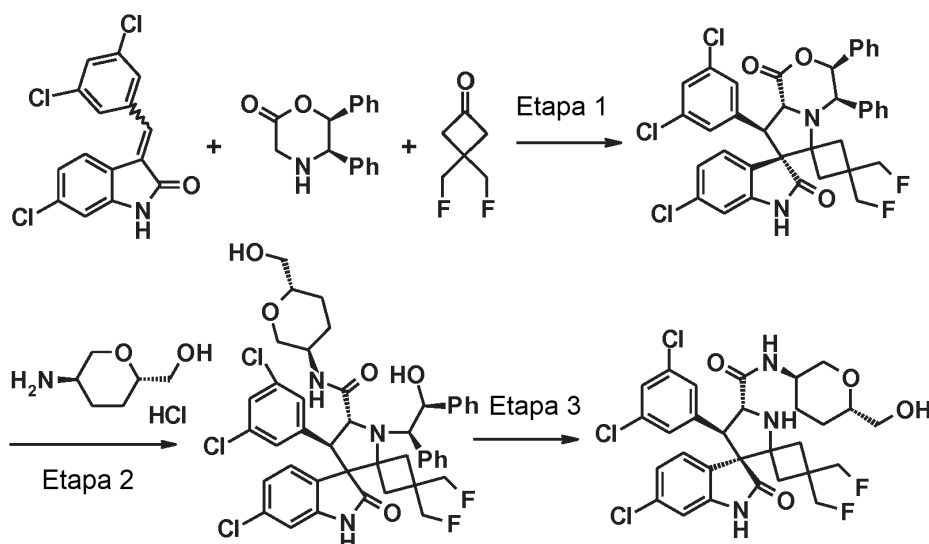
Se usaron el compuesto (339 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 164 y trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (144 mg, 0,85 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 178 mg (42%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 EM (IEN) m/z: 847 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (178 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 60 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,26-1,71 (5H, m), 1,75-2,09 (6H, m), 2,46 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,60-2,72 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,59-3,71 (1H, m), 3,79 (1H, s), 3,88-3,94 (2H, m), 4,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56-4,76 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,87-6,99 (2H, m), 7,02 (1H, s a), 7,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 653 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 169**

20

[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-cloro-8'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-3',4'-difeníl-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usaron el compuesto (402 mg, 3,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 y el compuesto (974 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 78 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,27 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,46 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,30 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,99-4,10 (2H, m), 4,11-4,22 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 12,8, 9,6 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 12,8, 9,6 Hz), 4,60 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,24 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,17 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,78-6,84 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,16-7,34 (10H, m), 7,52 (1H, s).

10 [Etapa 2] (4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (347 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (197 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 285 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido.

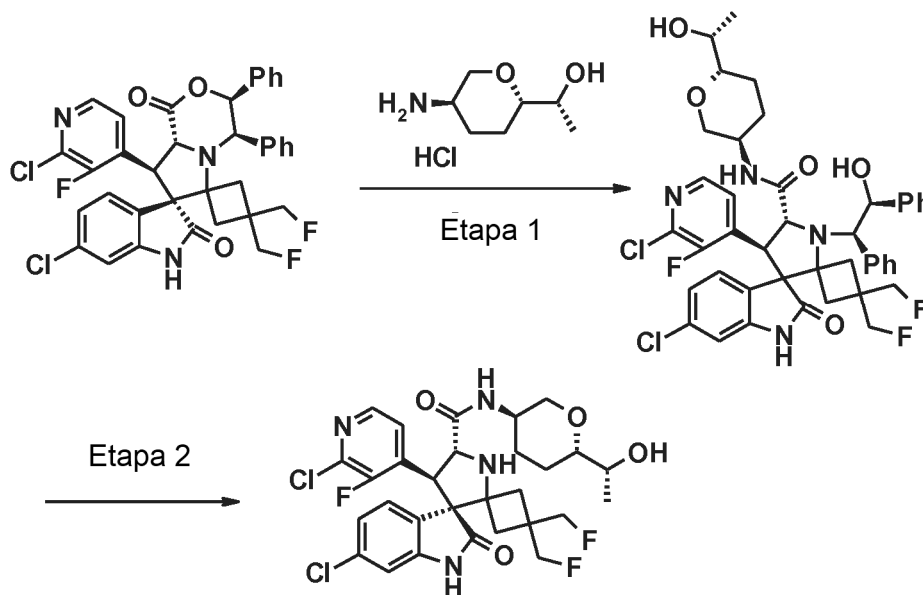
EM (IEN) m/z: 825 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (285 mg, 0,35 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 99 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,38-1,48 (1H, m), 1,53-1,65 (1H, m), 1,68 (1H, dd, J = 13,7, 2,3 Hz), 1,75-1,78 (1H, m), 1,88 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,01-2,12 (2H, m), 2,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,34-3,40 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,76-3,84 (2H, m), 3,88-3,95 (3H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,57-4,76 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12-7,17 (3H, m), 7,18-7,20 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz).

## 25 Ejemplo 170



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(flúorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietíl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

30 Se usaron el compuesto (500 mg, 0,74 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 91 y el compuesto (321 mg, 2,21 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 157 para dar 378 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido.

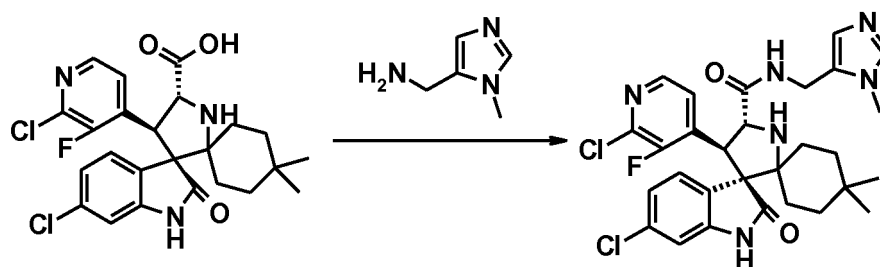
EM (IEN) m/z: 823 (M + H)<sup>+</sup>.

35 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietíl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (360 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 186 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)].

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,38-1,89 (5H, m), 2,00-2,23 (3H, m), 2,38 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,10 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,23 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,77-4,10 (6H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 4,53-4,77 (2H, m), 6,81 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,65 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 627 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 171

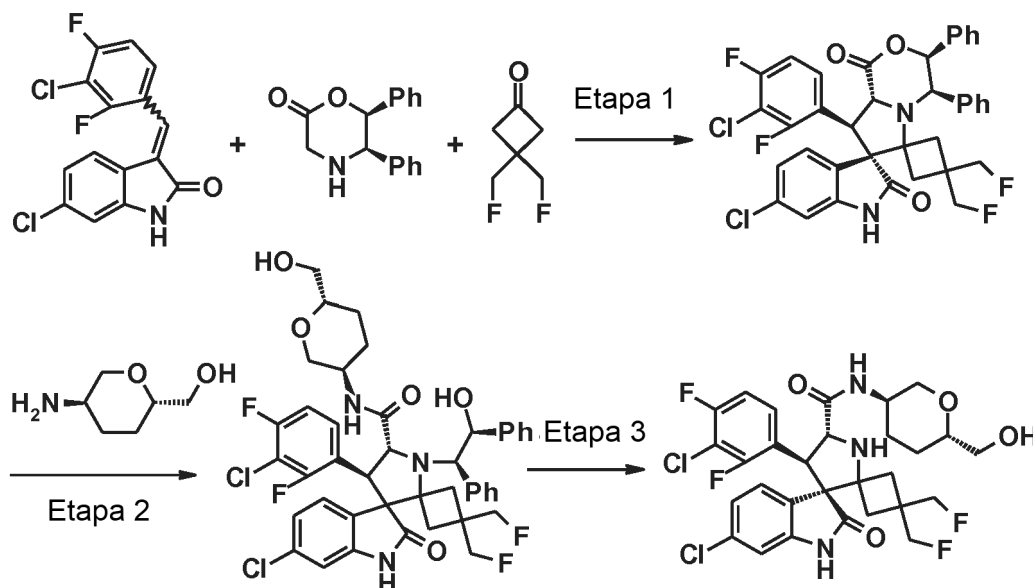


10 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (400 mg, 0,81 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y 1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (95 mg, 0,98 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 188 mg (41%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,64 (3H, s), 0,88 (3H, s), 1,09-1,26 (3H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,59-1,82 (3H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,40-4,53 (3H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,72 (1H, s), 7,00-7,08 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,83 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,45 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 585 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 172



20 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-cloro-8'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usaron el compuesto (402 mg, 3,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 y el compuesto (978 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 80 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,20 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,32 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,83 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,01 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,89-3,95 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 14,2, 9,6 Hz), 4,36 (1H, dd, J = 14,0, 9,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,68 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,22 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,32 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,72-6,80 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,20-7,25 (8H, m), 7,62 (1H, s).



[Etapa 2] (3'S,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

5 Se usó el compuesto (348 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 400 mg (96%) del compuesto del título en forma de un sólido.

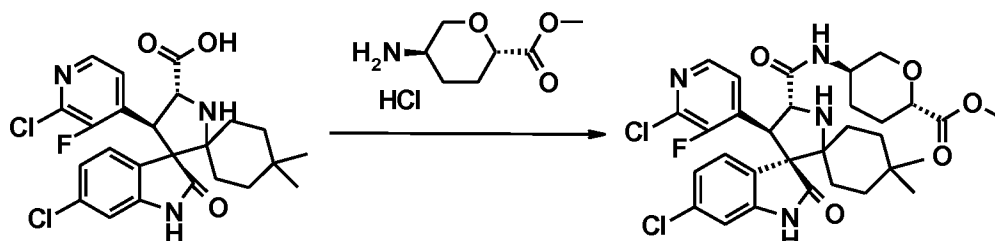
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17-1,30 (1H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,62 (2H, d, J = 11,5 Hz), 2,10 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,70 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,85 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,25-3,34 (1H, m), 3,40 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 11,5, 6,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 11,7, 3,0 Hz), 3,82 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,5, 2,8 Hz), 3,91-4,03 (1H, m), 4,09 (1H, s), 4,20 (2H, d, J = 9,6 Hz), 4,35 (1H, s), 4,45 (1H, t, J = 10,1 Hz), 4,57 (1H, t, J = 10,1 Hz), 4,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,61 (1H, s), 6,47-6,52 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,9, 6,2 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,08-7,16 (4H, m), 7,20-7,31 (4H, m), 7,36 (2H, d, J = 6,9 Hz), 8,07 (1H, s).

15 [Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (400 mg, 0,48 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 120 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,50 (1H, m), 1,53-1,79 (3H, m), 1,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,02-2,12 (2H, m), 2,47 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,35-3,41 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,74-3,84 (2H, m), 3,86-3,92 (2H, m), 4,33 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,57-4,78 (2H, m), 6,82 (1H, s a), 6,98-7,02 (1H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 173

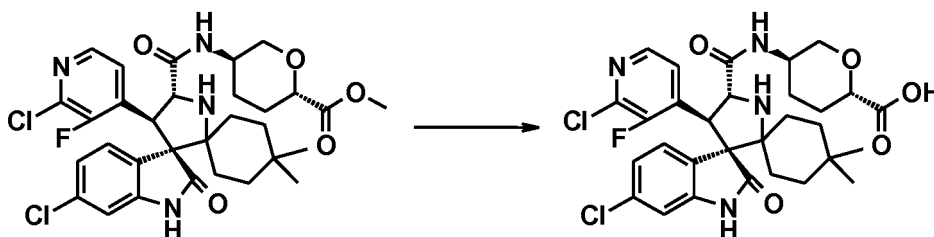


(2S,5R)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-carboxilato de metilo

30 Se usaron el compuesto (34,0 g, 69,1 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (12,6 g, 64,3 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 31,5 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,15-1,26 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 1,42-2,03 (7H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91-4,07 (2H, m), 4,15 (1H, dd, J = 11,3, 4,1 Hz), 4,40-4,49 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,49 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz).  
EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 174

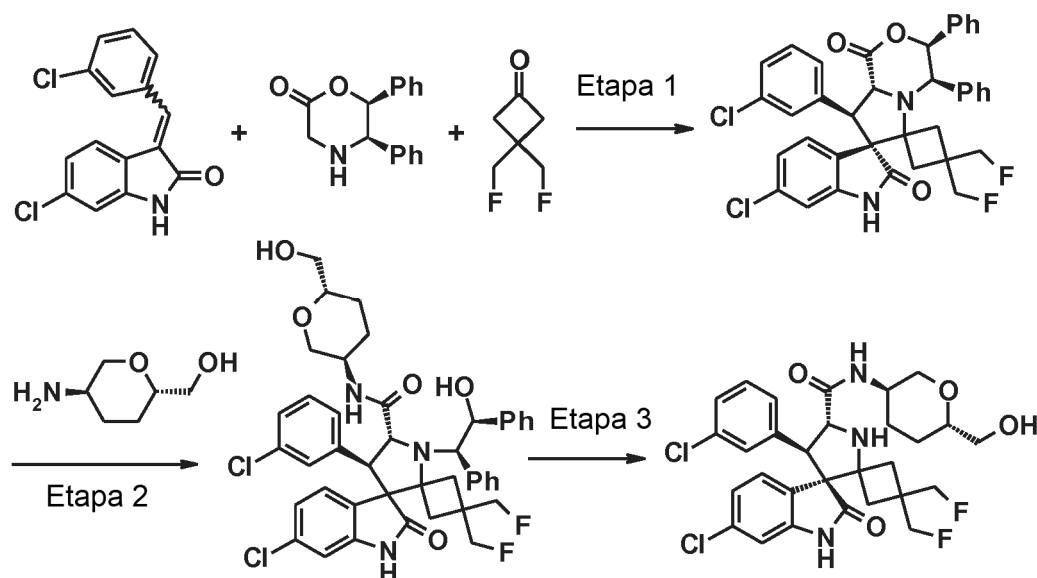


Ácido (2S,5R)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1'',2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-carboxílico

40 Se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (3 ml) a una solución en metanol (10 ml) del compuesto (1,00 g, 1,58 mmol) obtenido en el ejemplo 173 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción para ajustar su pH a aproximadamente de 6 a 7, seguido de

extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 577 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,58 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,91-0,99 (1H, m), 1,07-1,13 (1H, m), 1,17-1,23 (1H, m), 1,37-1,76 (7H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m), 3,56-3,91 (3H, m), 4,41-4,57 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,62 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,62 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 175



10 [Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-cloro-8'-(3-clorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

Se usaron el compuesto (760 mg, 2,6 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 81 y el compuesto (402 mg, 3,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,20 g (70%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,45 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,90 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,29 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,98-4,18 (3H, m), 4,38 (1H, dd, J = 14,0, 9,5 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 14,0, 9,5 Hz), 4,66 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,24 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,18 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,77-6,82 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,18-7,34 (10H, m), 7,65 (1H, s).

20 [Etapa 2] (4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3-clorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidroindiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (330 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 343 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido.

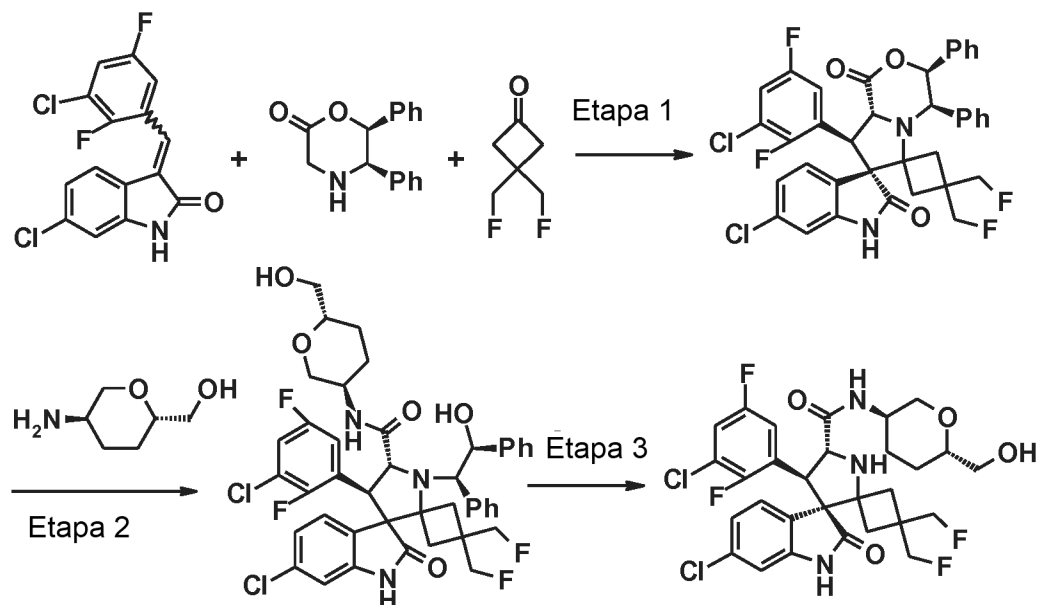
25 EM (IEN) m/z: 790 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] (3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(3-clorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidroindiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (343 mg, 0,43 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 90 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,36-1,50 (1H, m), 1,53-1,80 (3H, m), 2,06 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,47 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,09 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,77-3,83 (2H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,57-4,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03-7,14 (4H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz).

## Ejemplo 176



[Etapa 1] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-cloro-8'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-1',2''(1''H)-diona

- 5 Se usó el compuesto (978 mg, 3,00 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 82 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 1,50 g (70%) del compuesto del título en forma de un sólido.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,93 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,30 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,81 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,92 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,87 (1H, t, J = 11,6 Hz), 3,99 (1H, t, J = 11,8 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 14,0, 9,5 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 14,3, 9,7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,22 (1H, s), 6,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,62-6,72 (2H, m), 6,88-7,02 (3H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,19-7,31 (8H, m), 7,81 (1H, s).

[Etapa 2] (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

- 15 Se usó el compuesto (348 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 321 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido.

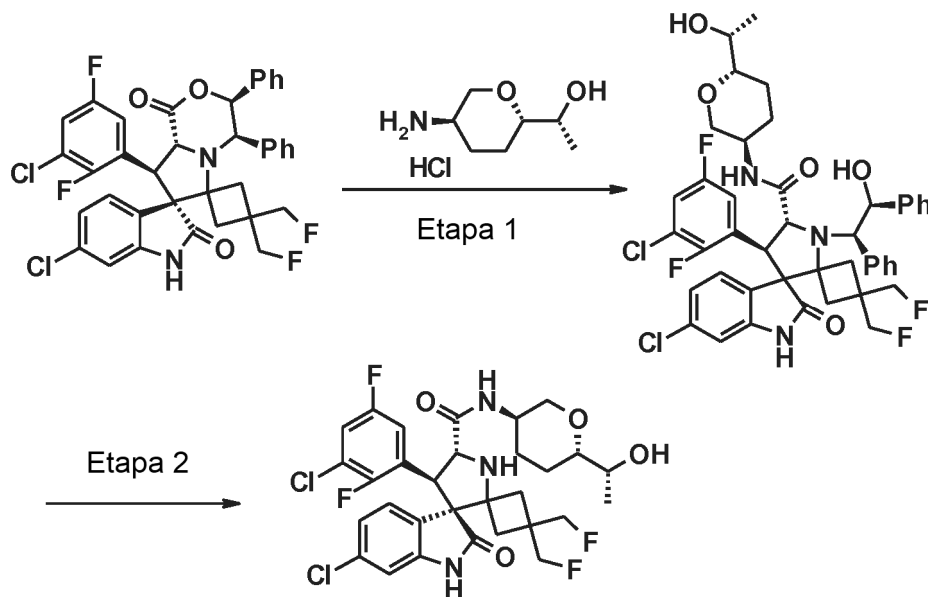
EM (IEN) m/z: 826 (M + H)<sup>+</sup>.

- 20 [Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (321 mg, 0,39 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 125 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,50 (1H, m), 1,53-1,79 (3H, m), 1,88 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,02-2,12 (2H, m), 2,47 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 3,88-3,92 (2H, m), 4,36 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,58-4,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz).

## Ejemplo 177



[Etapa 1] (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-  
 5 { (3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3'-  
 indol]-5'-carboxamida

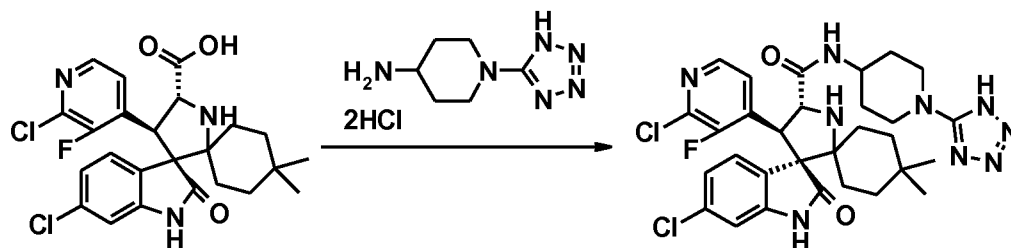
Se usaron el compuesto (348 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 176 y el compuesto (272 mg, 1,50 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 20 para dar 303 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
 EM (IEN) m/z: 840 (M + H)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3'-indol]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (303 mg, 0,36 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 91 para dar 135 mg (58%) del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,40-1,62 (2H, m), 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,88 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,02-2,13 (2H, m), 2,47 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,36 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,56-4,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz).

## Ejemplo 178

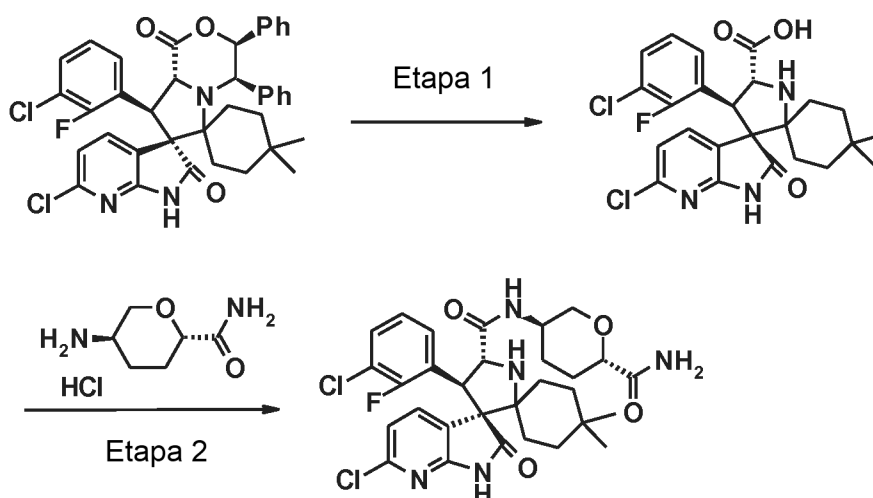


20 (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il]-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3'-indol]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (148 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (72 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 83 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 170 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,67 (3H, s), 0,91 (3H, s), 1,09-1,23 (2H, m), 1,27-1,34 (1H, m), 1,51-1,83 (7H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,80-3,95 (3H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,67 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz).

## Ejemplo 179



[Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxílico

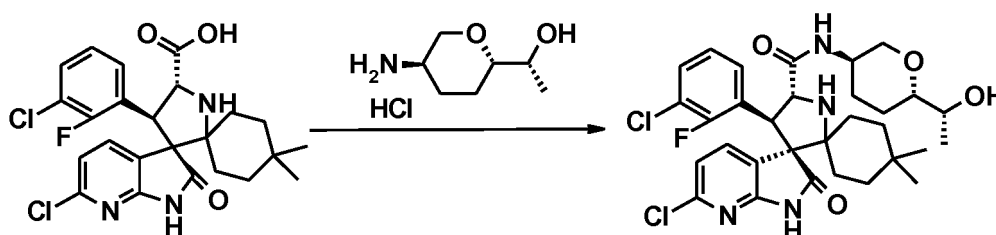
- 5 Se usó el compuesto (18,2 g, 27,0 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 17 para dar 3,1 g (23%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,65-0,66 (3H, m), 0,86-0,88 (3H, m), 1,03-1,63 (6,6H, m), 1,77-1,83 (0,7H, m), 1,98-2,01 (0,7H, m), 4,27 (0,3H, d, J = 9,2 Hz), 4,52-4,55 (1H, m), 4,72 (0,7H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (0,3H, d, J = 8,0 Hz), 7,11- 7,19 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,95 (0,7H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 11,32-11,31 (1H, m).

- 10 [Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (248 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (104 mg, 0,57 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 84 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 258 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido.

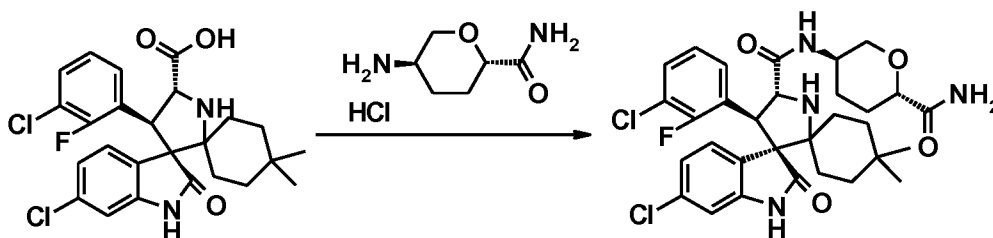
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,16-1,27 (2H, m), 1,36-1,67 (7H, m), 1,76-1,78 (1H, m), 2,11- 2,15 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,22 (1H, s a), 3,80 (1H, dd, J = 11,5, 2,3 Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,11-4,14 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 5,50 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,13 (1H, s).
- 20 EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 180



(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

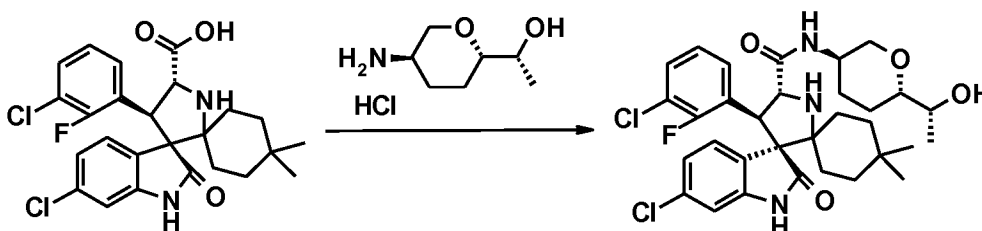
- 25 Se usaron el compuesto (250 mg, 0,51 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 179 y el compuesto (104 mg, 0,57 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 282 mg (90%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,70 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,14-1,24 (5H, m), 1,35-1,64 (7H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,07-2,13 (2H, m), 3,12 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,21-3,24 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,4, 2,3 Hz), 8,03 (1H, s).
- 30 EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 181**

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

5 Se usaron el compuesto (250 mg, 0,51 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (100 mg, 0,56 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 84 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 222 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido.

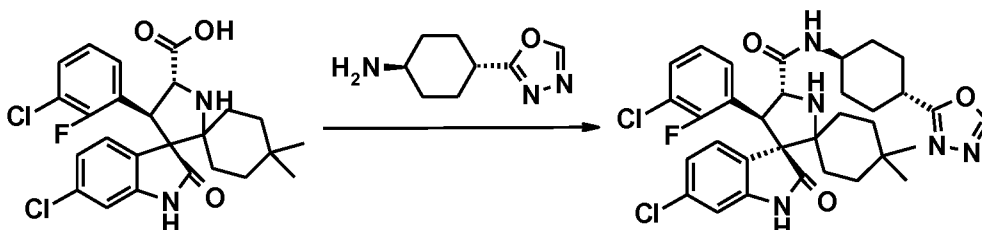
10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,95 (1H, td, J = 13,7, 4,0 Hz), 1,10-1,12 (1H, m), 1,20-1,24 (1H, m), 1,40-1,65 (5H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,87-1,91 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 3,16 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,48 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,64-3,71 (2H, m), 3,76-3,79 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,15-7,09 (3H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,53 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 617 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 182**

15 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

20 Se usaron el compuesto (247 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (104 mg, 0,57 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 261 mg (84%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,11-1,21 (5H, m), 1,34-1,39 (1H, m), 1,43 (1H, td, J = 12,2, 3,6 Hz), 1,48-1,53 (1H, m), 1,56-1,64 (3H, m), 1,71-1,76 (3H, m), 2,08 (1H, d, J = 4,6 Hz), 2,13 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,21-3,25 (2H, m), 3,82-3,92 (2H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,40 (1H, s), 7,47-7,52 (2H, m).  
EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

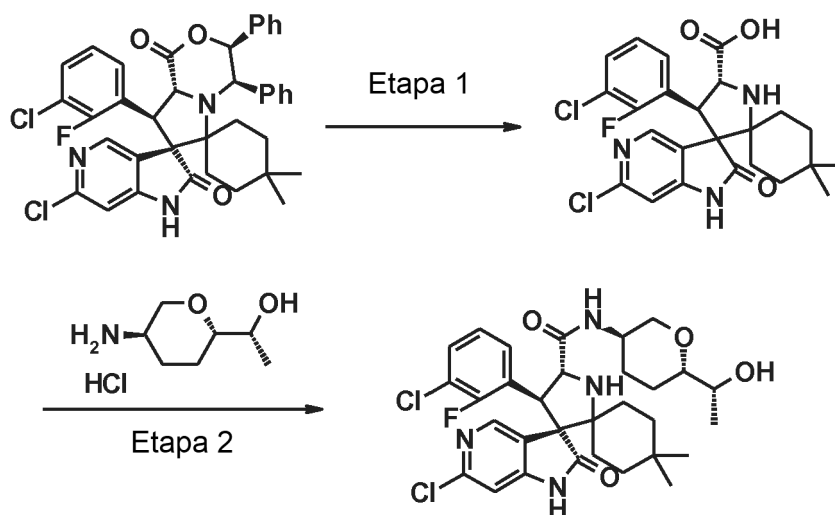
**Ejemplo 183**

30 (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

35 Se usaron el compuesto (250 mg, 0,51 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 12 y el compuesto (100 mg, 0,60 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 251 mg (77%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,12-1,26 (2H, m), 1,32-1,43 (3H, m), 1,48-1,80 (7H, m), 2,15-2,25 (4H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,24 (1H, s a), 3,76-3,82 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,2

Hz), 6,69 (1H, s), 6,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,55-7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 640 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 184**

5

[Etapa 1] Ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4, 4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxílico

Se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (1,8 ml) a una solución en metanol (10 ml) del compuesto (1,00 g, 1,49 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 108 y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 5 horas. Se añadió gota a gota solución acuosa de metanol al 65% (15 ml) de diamonionitrato de cerio (IV) (3,2 g, 5,96 mmol) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se volvió débilmente ácida (pH de 4 a 5) mediante la adición de solución de hidróxido sódico 1 N y después se concentró a presión reducida. Después de la extracción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró y después se evaporó el disolvente en el filtrado a presión reducida. Se solidificó el residuo obtenido mediante la adición de éter dietílico para dar 480 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
EM (IEN) m/z: 492 (M + H)<sup>+</sup>.

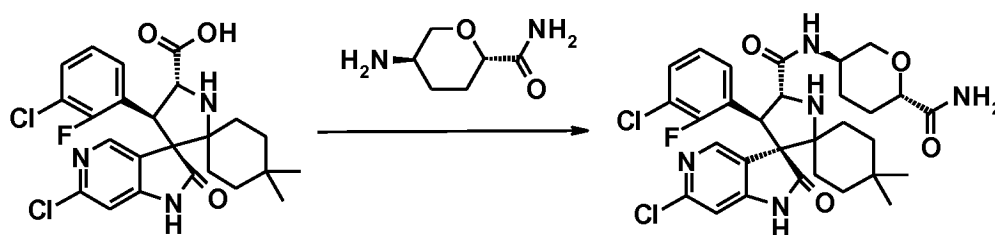
10

15

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(1R)-1-hidroxiethyl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (300 mg, 0,61 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (111 mg, 0,61 mol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 67 mg (18%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,72 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,17-1,25 (2H, m), 1,28-1,63 (6H, m), 1,73-1,95 (3H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 3,13 (2H, t, J = 10,6 Hz), 3,59-3,65 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,75 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,79 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz).  
EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 185**

(3'R,4'S,5'R)-N-[(1R)-1-hidroxiethyl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

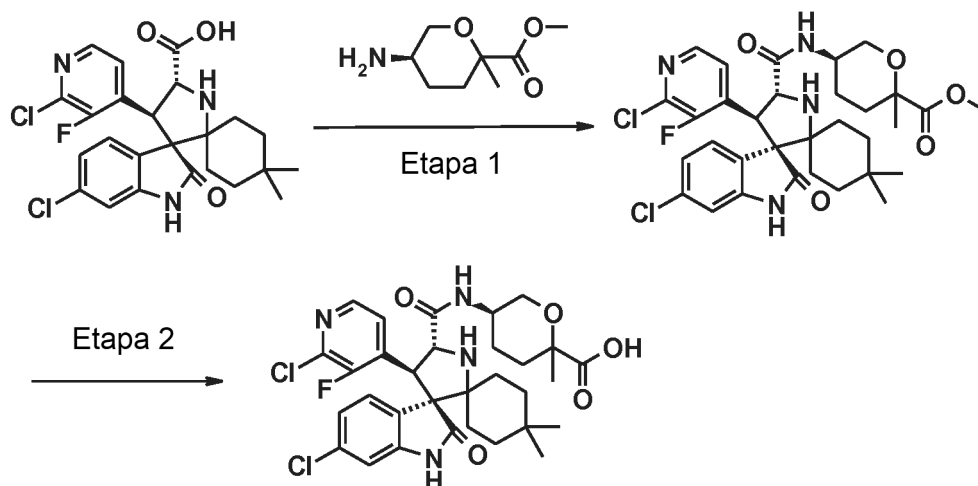
30

Se usaron el compuesto (300 mg, 0,61 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 185 y el compuesto (110 mg, 0,61 mol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 155 mg (41%) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,72 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,11-1,24 (2H, m), 1,36-1,41 (1H, m), 1,51-1,95 (7H, m), 2,09-2,19 (2H, m), 3,23 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,77-3,86 (2H, m), 4,00 (1H, dc, J = 10,5, 2,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,79 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 618 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 186



10 [Etapa 1] (5R)-5-(((3'R, 4'S, 5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo

Se usaron el compuesto (492 mg, 1,0 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17 y el compuesto (119 mg, 0,70 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 85 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 321 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido.

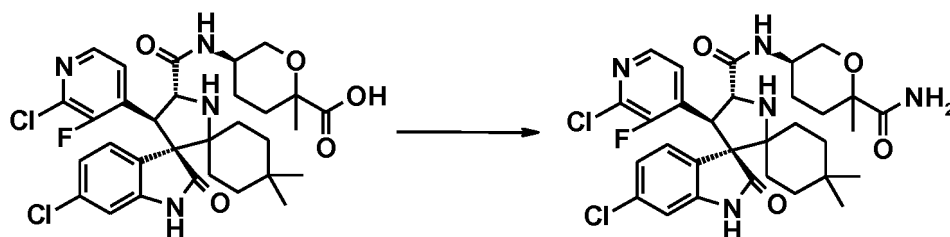
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,14-1,26 (2H, m), 1,36-1,41 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,63-1,90 (6H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 3,19-3,23 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, dd, J = 12,7, 2,3 Hz), 3,86-3,91 (1H, m), 4,52-4,57 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,2 Hz). EM (IEN) m/z: 647 (M + H)<sup>+</sup>.

20 [Etapa 2] Ácido (5R)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

Se usó el compuesto (280 mg, 0,43 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo 174 para dar 222 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,60 (3H, s), 0,89 (3H, s), 0,95-1,01 (1H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,28-1,86 (12H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 3,37-3,39 (1H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,62-3,80 (2H, m), 4,48-4,54 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,18 (1H, d, J = 4,1 Hz), 10,63 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 187



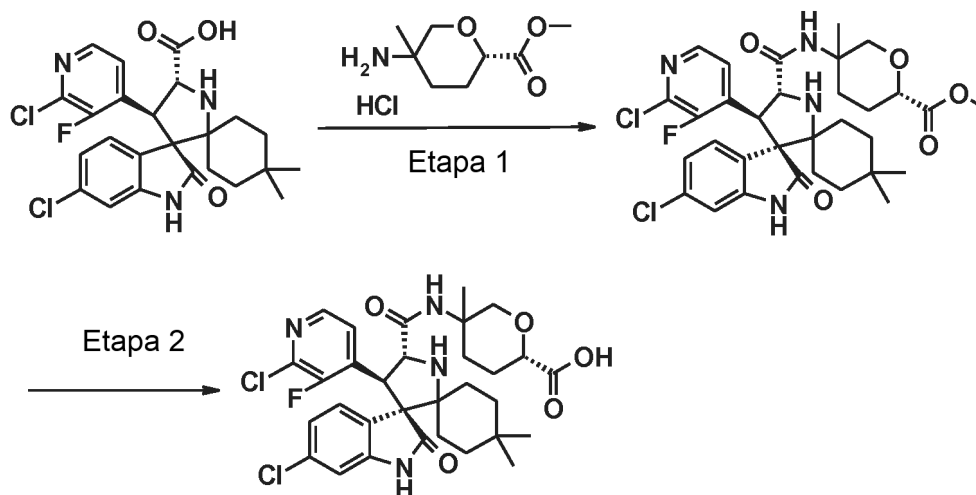
(3'R,4'S,5'R)-N-((3R)-6-carbamoil-6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida



Se usó el compuesto (150 mg, 0,24 mmol) obtenido en el ejemplo 187 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 16 para dar 116 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,16-1,27 (2H, m), 1,38-1,43 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,68-1,80 (5H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 3,28 (1H, s a), 3,62 (1H, dd, J = 12,0, 4,8 Hz), 3,82-3,93 (2H, m), 4,51 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,70 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 188



[Etapa 1] (2S)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonyl)amino)-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo

15 Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,13 ml, 1,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (8 ml) del compuesto (492 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 17, la mezcla resultante se agitó durante 1 minuto, después se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (6 ml) del compuesto (210 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 85 y trietilamina (0,42 ml, 3,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-

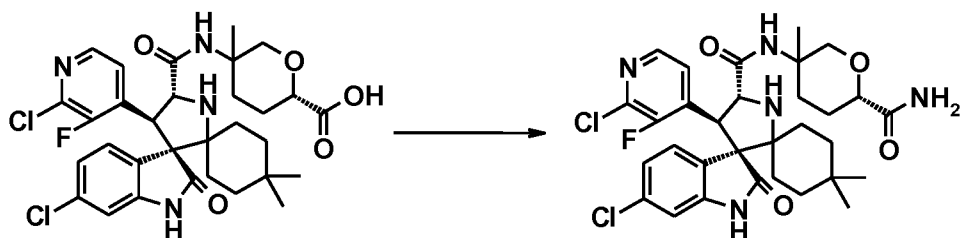
20 dimetilaminopropil)carbodiimida (191 mg, 1,00 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:1 (v/v)] para dar 62 mg (10%) del compuesto del título en forma de un sólido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67 (3H, s), 0,93-0,98 (1H, m), 0,93 (3H, s), 1,10-1,53 (12H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,31-2,37 (1H, m), 2,92 (1H, s a), 3,28-3,33 (1H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,91-3,96 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,7, 2,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz).  
EM (IEN) m/z: 647 (M + H)<sup>+</sup>.

30 [Etapa 2] Ácido (2S)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonyl)amino)-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

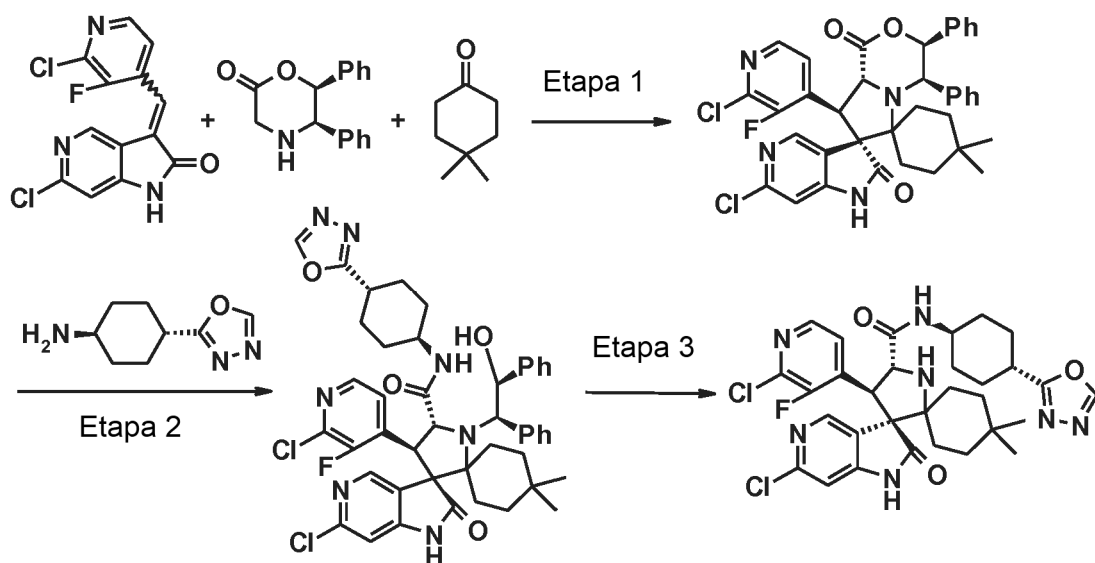
Se usó el compuesto (130 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo 174 para dar 35 mg (28%) del compuesto del título en forma de un sólido.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,57 (3H, s), 0,86 (3H, s), 0,92-1,23 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,29-1,79 (7H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,61 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 633 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 189**

(3'R,4'S,5'R)-N-[(6S)-6-carbamoil-3-metiltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se usó el compuesto (23 mg, 0,04 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 189 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 16 para dar 11 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,66 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,11-1,40 (4H, m), 1,44 (3H, s), 1,46-1,77 (6H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,24-2,29 (1H, m), 3,40 (1H, dd, J = 11,1, 7,0 Hz), 3,85-4,00 (2H, m), 4,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,48 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 632 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 190**

- 15 [Etapa 1] (3' S, 4' R, 7' S, 8' S, 8a' R) -6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2''(1"H)-diona

Se usó el compuesto (3,00 g, 9,67 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 86 como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo 9 para dar 5,00 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,22 (3H, s), 0,54 (3H, s), 0,93-1,09 (3H, m), 1,24-1,37 (3H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,82 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,29 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,09-7,25 (10H, m), 7,78 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 5,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 671 (M + H)<sup>+</sup>.

- 25 [Etapa 2] (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (300 mg, 0,45 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y el compuesto (242 mg, 1,34 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 3 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 177 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 30 EM (IEN) m/z: 838 (M + H)<sup>+</sup>.

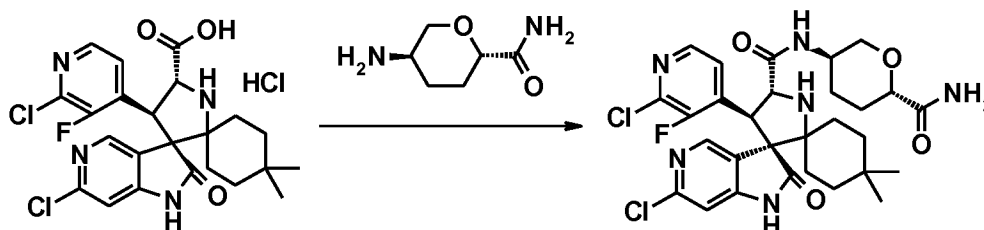
[Etapa 3] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

Se usó el compuesto (145 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo 1 para dar 62 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,72 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,09-1,26 (2H, m), 1,37-1,94 (10H, m), 2,01-2,29 (4H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,75 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,84 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,36 (1H, s), 8,85 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 642 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 191



10

(4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

Se usaron el compuesto (60 mg, 0,11 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 87 y el compuesto (20,5 mg, 0,11 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 28 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 26 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido.

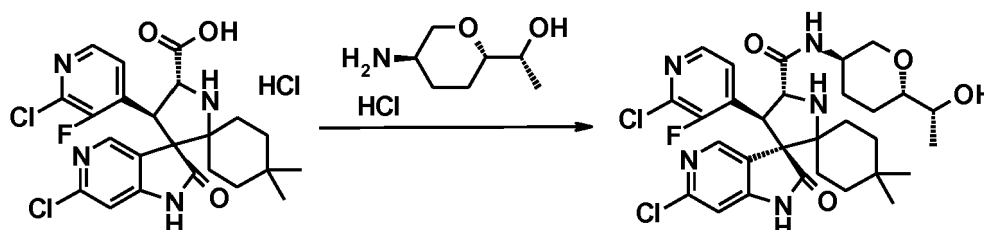
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,71 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,10-1,41 (4H, m), 1,49-1,91 (7H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 3,77-3,87 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,83 (1H, s), 7,62 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20

EM (IEN) m/z: 619 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 192



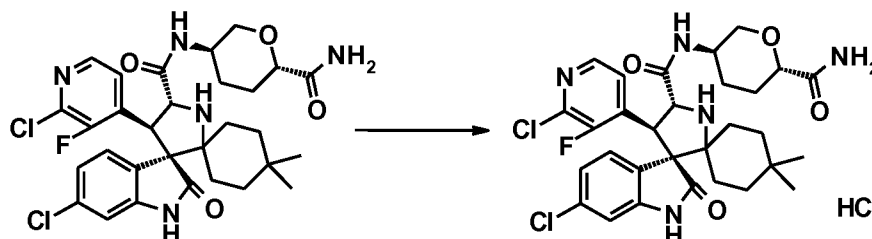
6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R, 6S)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

25 Se usaron el compuesto (40 mg, 0,76 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 87 y el compuesto (14 mg, 0,76 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 79 como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 18 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,73 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,13-1,30 (3H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,39-1,81 (9H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,84-3,93 (2H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,72 (1H, s), 7,45-7,49 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,31-8,34 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 620 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 193



Clorhidrato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-

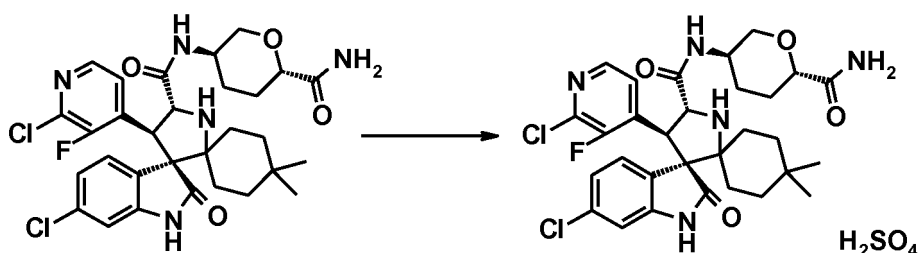
4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida como solvato en agua/2-propanol (IPA)

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,026 ml, 0,31 mmol) a una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (192 mg, 0,31 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se recogió el precipitado por filtración para dar 173 mg (85%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,62 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,09-1,58 (6H, m), 1,65-2,07 (5H, m), 2,53-2,94 (1H, m), 3,29-3,73 (5H, m), 4,56-4,76 (1H, m), 4,85-5,23 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,01-7,13 (2H, m), 7,14-7,20 (1H, m), 7,49-7,74 (2H, m), 8,19-8,42 (1H, m), 8,61-9,08 (1H, m), 10,41 (1H, s a), 11,25 (1H, s a).

Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · HCl · 0,75H<sub>2</sub>O · IPA: C, 54,48; H, 6,03; N, 9,63. Hallado: C, 54,47; H, 6,14; N, 9,65.

#### Ejemplo 194

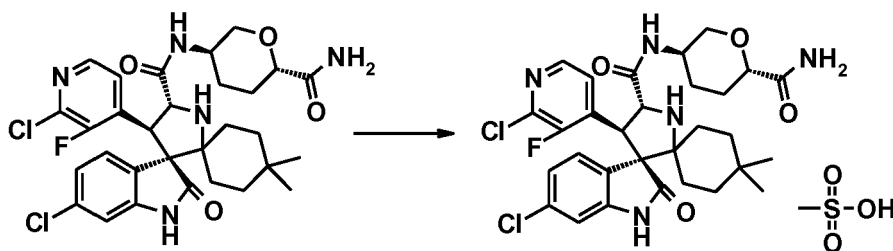


Sulfato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida como solvato en agua/2-propanol (IPA)

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,005 ml, 0,08 mmol) a una solución en 2-propanol (0,5 ml) del compuesto (52 mg, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se recogió el precipitado por filtración para dar 20 mg (34%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,62 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,13-1,61 (6H, m), 1,67-2,09 (5H, m), 2,45-2,88 (1H, m), 3,47-4,01 (5H, m), 4,58-4,77 (1H, m), 4,83-5,11 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,98-7,25 (3H, m), 7,51-7,73 (2H, m), 8,20-8,41 (1H, m), 8,51-8,73 (1H, m), 8,79-9,05 (1H, m), 10,35 (1H, s a), 11,18 (1H, s a).

Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,25H<sub>2</sub>O · IPA: C, 49,94; H, 5,71; N, 8,82. Hallado: C, 49,74; H, 5,71; N, 8,85.

#### Ejemplo 195

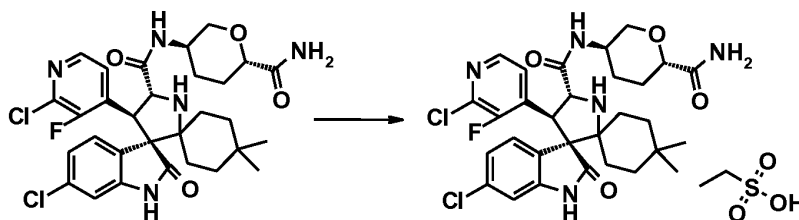


Hidrato de metanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadió ácido metanosulfónico (0,006 ml, 0,09 mmol) a una solución en 2-propanol (0,5 ml) del compuesto (54 mg, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, se recogió el precipitado por filtración para dar 27 mg (43%) del compuesto del título en forma de un sólido.

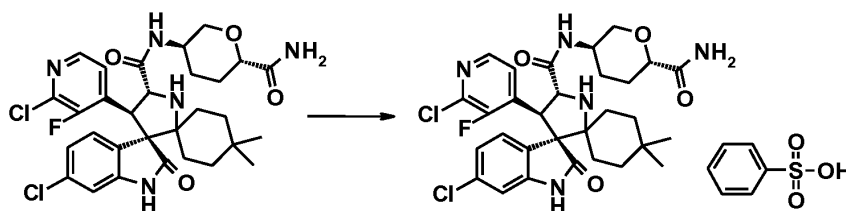
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,74 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,28-1,43 (2H, m), 1,44-1,82 (4H, m), 1,84-2,10 (3H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,56-2,79 (4H, m), 3,09-3,25 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,81-3,94 (2H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 5,35-5,54 (1H, m), 5,69-5,88 (1H, m), 6,55-6,68 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,28-7,35 (1H, m), 7,81-7,95 (1H, m), 8,14-8,36 (2H, m), 8,44-8,89 (1H, m), 9,83 (1H, s a), 11,03 (1H, s a).

Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · H<sub>2</sub>O: C, 50,82; H, 5,50; N, 9,56. Hallado: C, 50,78; H, 5,51; N, 9,53.

**Ejemplo 196**

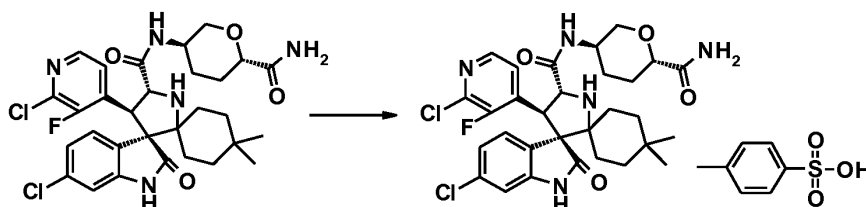
Hidrato de etanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 5 Se añadió ácido etanosulfónico (0,024 ml, 0,30 mmol) a una solución en 2-propanol (2,4 ml) del compuesto (183 mg, 0,30 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y se disolvió la mezcla resultante por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 23 horas, se recogió el precipitado por filtración para dar 177 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,62 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,09-1,59 (6H, m), 1,62-2,06 (5H, m), 2,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,59-3,07 (1H, m), 3,27-3,79 (5H, m), 4,53-4,76 (1H, m), 4,78-5,16 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,00-7,23 (3H, m), 7,51-7,75 (2H, m), 8,21-8,41 (1H, m), 8,48-9,07 (1H, m), 10,35 (1H, s a), 11,19 (1H, s a).
- 10 Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H · H<sub>2</sub>O: C, 51,54; H, 5,54; N, 9,39. Hallado: C, 51,42; H, 5,65; N, 9,35.

**Ejemplo 197**

- 15 Hidrato de benzenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

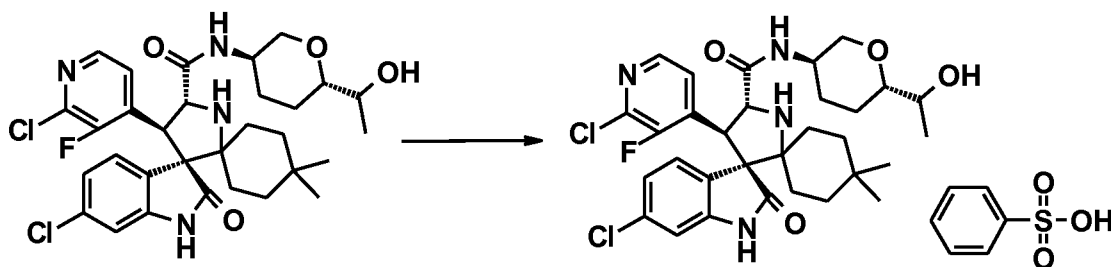
- Se añadió monohidrato del ácido benzenosulfónico (30 mg, 0,17 mmol) a una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (104 mg, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y se disolvió la mezcla resultante por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se recogió el precipitado por filtración para dar 116 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69 9 (3H, s), 0,88 8 (3H, s), 1,09-1,85 (7H, m), 1,88-2,19 (4H, m), 2,53-2,77 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,53-3,69 (1H, m), 3,71-3,89 (2H, m), 4,68-4,85 (1H, m), 5,47-5,80 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,77-6,90 (1H, m), 7,03-7,11 (1H, m), 7,24-7,44 (5H, m), 7,63-7,98 (4H, m), 8,09-8,43 (1H, m), 10,16 (1H, s a), 10,96 (1H, s a).
- 25 Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H · 1,5H<sub>2</sub>O: C, 53,80; H, 5,39; N, 8,71. Hallado: C, 53,89; H, 5,40; N, 8,80.

**Ejemplo 198**

Hidrato de p-toluenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

- 30 Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (16 mg, 0,08 mmol) a una solución en 2-propanol (0,5 ml) del compuesto (52 mg, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo 70 y se disolvió la mezcla resultante por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se recogió el precipitado por filtración para dar 48 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,63 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,09-1,59 (6H, m), 1,66-2,03 (5H, m), 2,29 (3H, s), 2,70-2,91 (1H, m), 3,34-3,74 (5H, m), 4,67 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,80-5,11 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,02-7,22 (5H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,55-7,70 (2H, m), 8,23-8,39 (1H, m), 8,45-8,74 (1H, m), 10,33 (1H, s a), 11,14 (1H, s a). Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · 1,5H<sub>2</sub>O: C, 54,34; H, 5,55; N, 8,56. Hallado: C, 54,06; H, 5,45; N, 8,50.

## Ejemplo 199

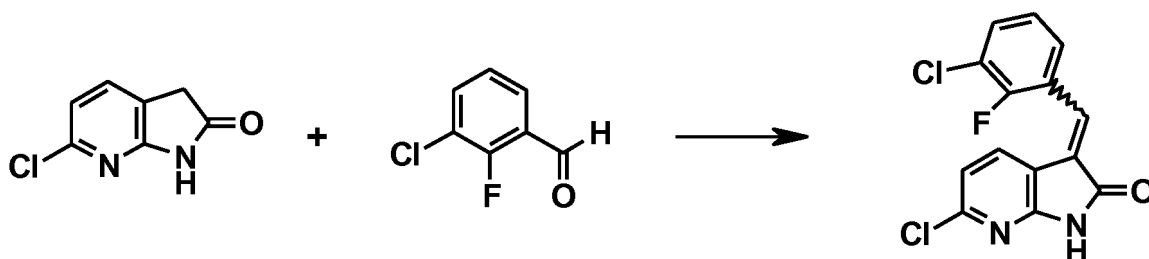


Hidrato de bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-((3R,6S)-6-[1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodi-espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

Se añadió monohidrato del ácido bencenosulfónico (19 mg, 0,11 mmol) a una solución en acetonitrilo (0,6 ml) del compuesto (isómero A) (67 mg, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo 93 y se disolvió la mezcla resultante por calentamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 26 horas, se recogió el precipitado por filtración para dar 62 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,72 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-2,09 (12H, m), 2,59-2,73 (1H, m), 2,86-3,05 (2H, m), 3,67-3,87 (3H, m), 4,74 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,52-5,70 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,83-7,98 (2H, m), 8,04-8,17 (1H, m), 8,44 (1H, s a), 9,88 (1H, s a), 10,93 (1H, s a).

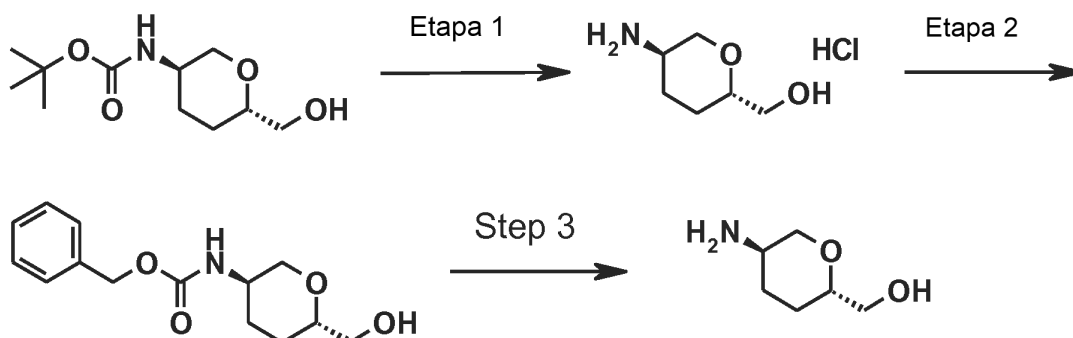
Anal. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H · 1,75H<sub>2</sub>O: C, 55,09; H, 5,87; N, 8,24. Hallado: C, 54,68; H, 5,62; N, 8,73.

**Ejemplos de referencia****Ejemplo de referencia 1**

(3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml) a una solución en metanol (30 ml) de 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (633 mg, 3,75 mmol) y 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,45 ml, 3,83 mmol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, se recogió el precipitado por filtración, se lavó con metanol frío y se secó para dar 920 mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66-7,78 (3H, m), 11,4 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 2**

## [Etapa 1] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

Se disolvió 1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol (Eur. J. Org. Chem., 2003, 2418-2427) (6,00 g, 0,03 mol) en metanol (20 ml), se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (60 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente de reacción a presión reducida para dar 4,5 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,25 (1H, ddd, J = 24,3, 13,3, 3,7 Hz), 1,52 (1H, ddd, J = 24,7, 12,4, 3,9 Hz), 1,66-1,72 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 3,19-3,37 (4H, m), 3,96-4,00 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 132 (M + H)<sup>+</sup>.

## [Etapa 2] 1,5-anhidro-2-[(benciloxi)carbonil]amino-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

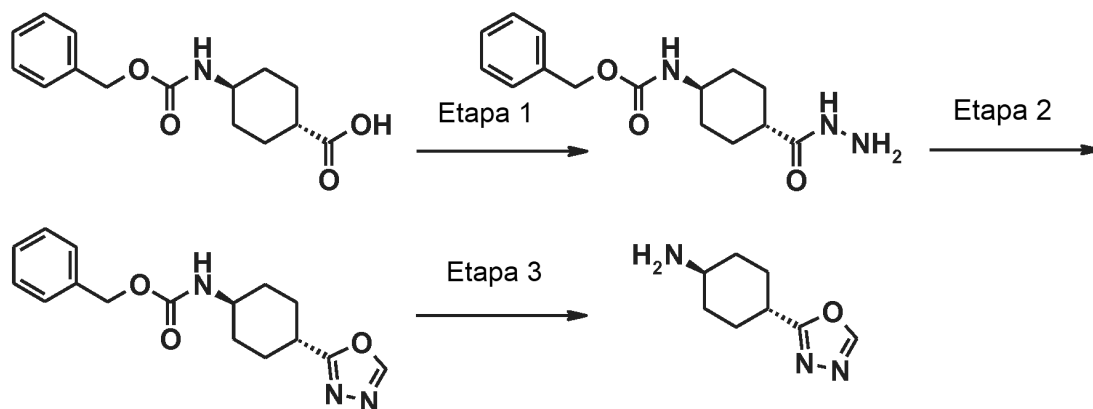
10 Se disolvió el compuesto (3,5 g, 21,0 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (40 ml) y se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (3,3 ml, 23,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se volvió ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadieron éter dietílico y hexano al residuo obtenido y después se filtró la lechada y se secó para dar 2,06 g (37%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,33 (1H, ddd, J = 24,5, 12,3, 3,9 Hz), 1,48 (1H, ddd, J = 24,3, 13,2, 3,5 Hz), 1,61-1,67 (1H, m), 1,95-2,00 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 3,05 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 4,48 (1H, s a), 5,06-5,13 (2H, m), 7,32-7,38 (5H, m).  
20 EM (IEN) m/z: 266 (M + H)<sup>+</sup>.

## [Etapa 3] 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

Se disolvió el compuesto (2,00 g, 7,54 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en metanol (30 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10% (300 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida y se secó para dar 1,13 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07-1,20 (2H, m), 1,54-1,61 (1H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,82 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,08-3,14 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 11,0, 6,0 Hz), 3,73 (1H, dc, J = 10,8, 2,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 132 (M + H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo de referencia 3**

## [Etapa 1] [Trans-4-(hidrazinocarbonil)ciclohexil]carbamato de bencilo

Se añadieron monohidrato de hidrazina (1,42 ml, 23,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,44 g, 18,0 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,49 g, 23,4 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (75 ml) de ácido trans-4-(carbocbenzoxiamino)ciclohexanocarboxílico (5,00 g, 18,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 3 días. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para dar 4,52 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09-1,20 (2H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,07-2,17 (2H, m), 3,43-3,57 (1H, m), 3,65-4,05 (2H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

## [Etapa 2] [Trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de bencilo

Se añadieron ortoformiato de trimetilo (2 ml) y un complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (0,02 ml, 0,17 mmol)

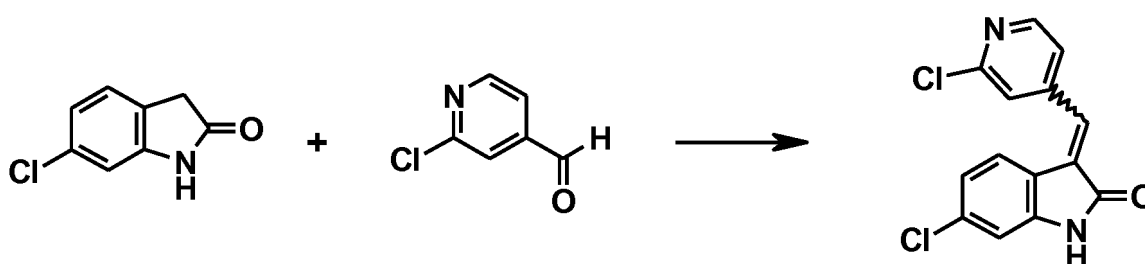
a una solución en N,N-dimetilacetamida (20 ml) del compuesto (1,00 g, 3,43 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió trietilamina (0,29 ml, 2,06 mmol) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla resultante durante una noche, después se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 0,91 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23-1,34 (2H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 2,15-2,24 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52-3,65 (1H, m), 4,59-4,69 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m), 8,33 (1H, s).

[Etapa 3] Trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexanamina

10 Se usó el compuesto (2,85 g, 9,45 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 1,55 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21-1,31 (2H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 1,74-1,90 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,14-2,21 (2H, m), 2,73-2,80 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 8,38 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia 4

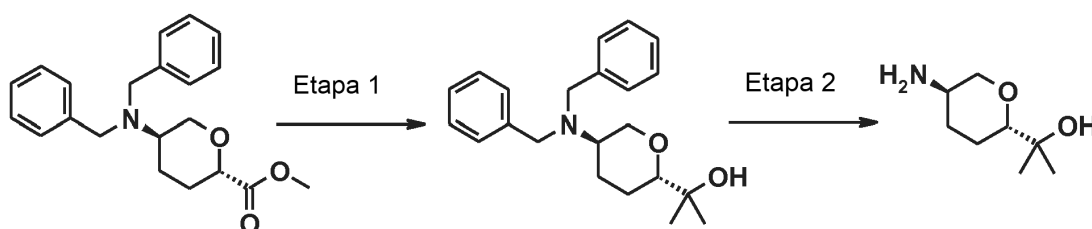


15 (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (22,5 ml, 135 mmol) a una solución en metanol (2000 ml) de 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (141 g, 841 mmol) y 2-cloroisonicotinaldehído (131 g, 925 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento, se recogió el precipitado por filtración, se lavó con metanol frío y se secó para dar 194 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

20 EM (IEN) m/z: 291 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 5



[Etapa 1] 2-[(2S,5R)-5-(dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il]propan-2-ol

25 Se disolvió 2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-L-eritro-hexonato de metilo (16,0 g, 47,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de bromuro de metil magnesio/tetrahidrofurano (1,06 mol/l, 300 ml, 0,32 mol) gota a gota a 0 °C y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar de nuevo con hielo, se añadió de forma gradual solución acuosa de cloruro de amonio (300 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 1 (v/v)] para dar 15,5 g (97%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,08 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,26-1,36 (1H, m), 1,53-1,62 (1H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,40 (1H, s), 2,69-2,77 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J = 11,4, 1,8 Hz), 3,41 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,61-3,71 (4H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 7,20-7,37 (10H, m).

35 EM (IEN) m/z: 340 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il]propan-2-ol

Se disolvió el compuesto (15,5 g, 46,0 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en etanol (300 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20% (3,0 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días en atmósfera de



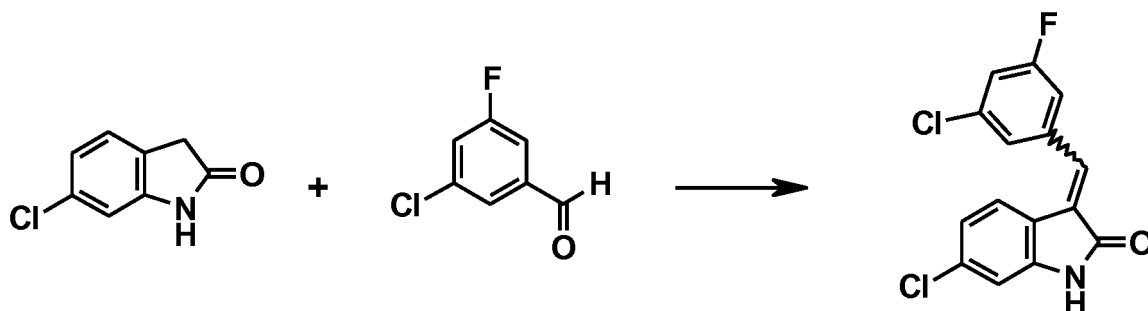
hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se evaporó el disolvente en el filtrado a presión reducida y se secó para dar 7,10 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,27-1,37 (1H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,74-1,80 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,96-3,01 (1H, m), 3,24 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,00-4,05 (1H, m), 4,28 (1H, s a), 8,16 (2H, s a).

EM (IEN) m/z: 160 (M + H)<sup>+</sup>.

5

#### Ejemplo de referencia 6



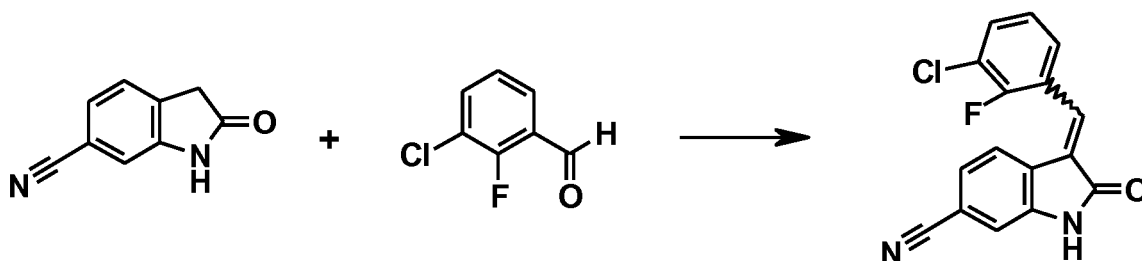
(3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-5-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Se usó 3-cloro-5-fluorobenzaldehído (3,00 g, 18,9 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 3,19 g (56%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,89-6,91 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52-7,58 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 10,84 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 308 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo de referencia 7

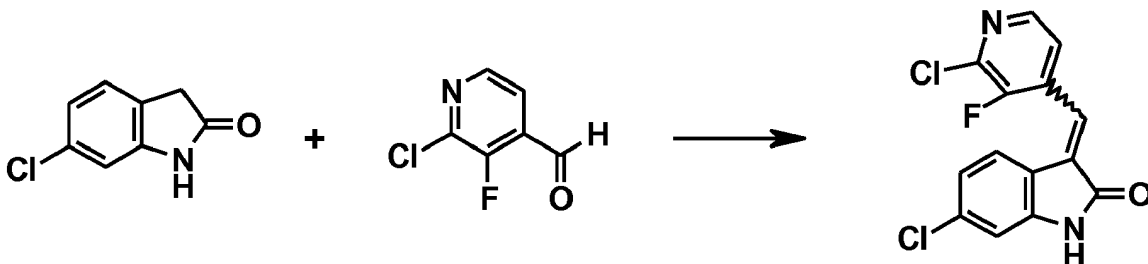


(3E/Z)-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo

20 Se usó 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo (400 mg, 2,53 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1 para dar 685 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,24-7,42 (4H, m), 7,72-7,80 (3H, m), 11,07 (1H, s).

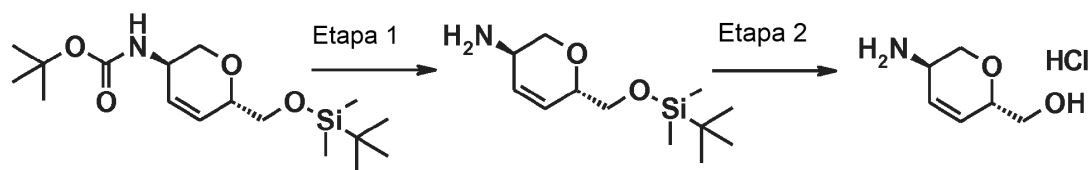
#### Ejemplo de referencia 8



(3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25 Se usó 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (2,20 g, 13,8 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 3,37 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

EM (APCI) m/z: 309 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 9**

[Etapa 1] 2-amino-1,5-anhidro-6-0-[*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol

5 Se mezclaron 1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-0-[*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol (Eur. J. Org. Chem., 2003, 2418-2427) (1,02 g, 2,97 mmol), trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (4,10 ml, 17,8 mmol) y 2,6-lutidina (1,73 ml, 14,9 mmol) con diclorometano (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 → 9:1 (v/v)] para dar 295 mg (41%) del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo claro.

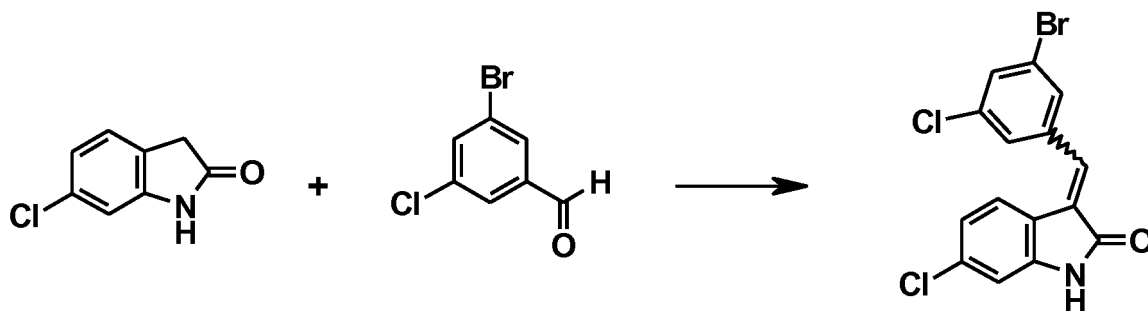
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,43 (2H, s a), 3,23 (1H, dd, J = 10,9, 7,9 Hz), 3,39-3,44 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 10,3, 6,1 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 11,5, 5,6 Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 5,78 (1H, dt, J = 10,4, 1,8 Hz), 5,83-5,87 (1H, m).

15 EM (IEN) m/z: 244 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol

Se disolvió el compuesto (1,0 g, 3,0 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 620 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,38 (1H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 3,46 (1H, dd, J = 11,4, 6,4 Hz), 3,52-3,59 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 11,4, 4,6 Hz), 4,05-4,09 (1H, m), 5,89 (1H, dt, J = 10,5, 2,7 Hz), 6,05-6,08 (1H, m), 8,31 (2H, s a).

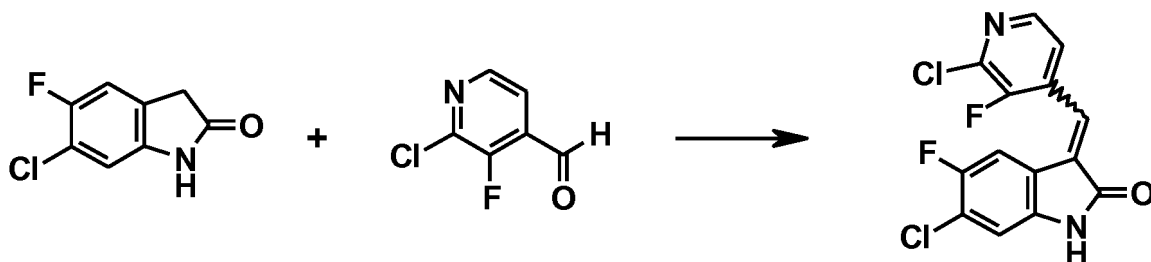
20 EM (IEN) m/z: 130 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 10**

25 (3E/2)-3-(3-bromo-5-fluorobenciliden)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 3-bromo-5-clorobenzaldehído (4,90 g, 22,4 mmol) y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 8,11 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

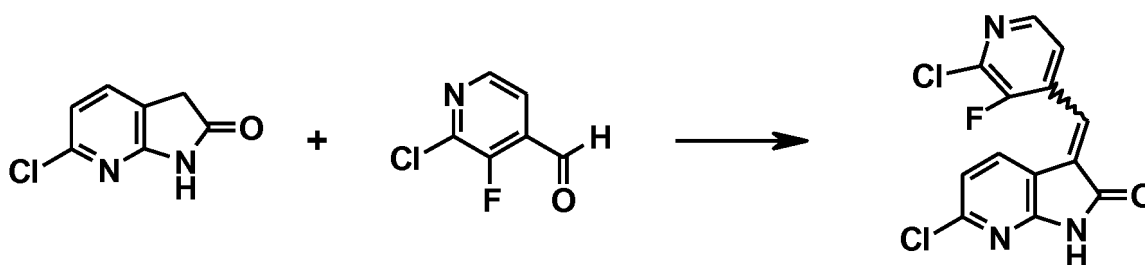
EM (FAB) m/z: 367 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 11**

## (3E/2)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 6-cloro-5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (928 mg, 5,0 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 8 para dar 1,6 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

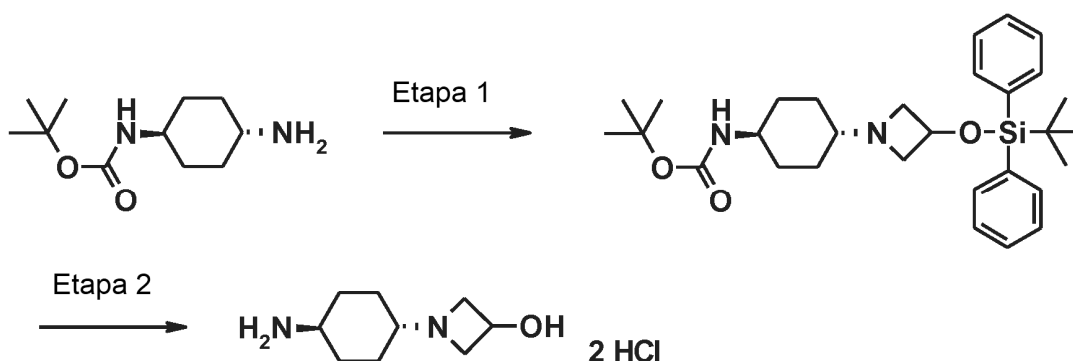
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,03 (1H, dd, J = 6,3, 0,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 10,94 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 12**

## (3E/2)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

- 10 Se usó 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (1,14 g, 7,16 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1 para dar 1,46 g (69%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,02 (0,7H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (0,3H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (0,7H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (0,7H, s), 7,78 (0,7H, t, J = 4,9 Hz), 7,89 (0,3H, s), 7,99 (0,3H, d, J = 5,2 Hz), 8,18 (0,3H, d, J = 8,0 Hz), 8,33 (0,3H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (0,7H, d, J = 5,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 13**[Etapa 1] [Trans-4-(3-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]azetidín-1-il)ciclohexil]carbarnato de *tert* butilo

- 20 Se añadieron 1,3-dibromo-2-propanol (1,70 ml, 16,5 mmol) y carbonato sódico (15,9 g, 150 mmol) a una solución en etanol (300 ml) de (trans-4-aminociclohexil)carbarnato de *tert* butilo (3,21 g, 15,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a reflujo durante una noche. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo
- 25 en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se añadieron imidazol (2,45 g, 36,0 mmol) y *tert*-butildifenilclorosilano (4,29 ml, 16,5 mmol) con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera en este orden. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 10:0 → 10:1 (v/v)] para dar 2,45 g (32%) del
- 30 compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01-1,13 (4H, m), 1,06 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,74-1,80 (2H, m), 1,93-2,03 (3H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,42 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,37-7,41 (4H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,61-7,65 (4H, m).

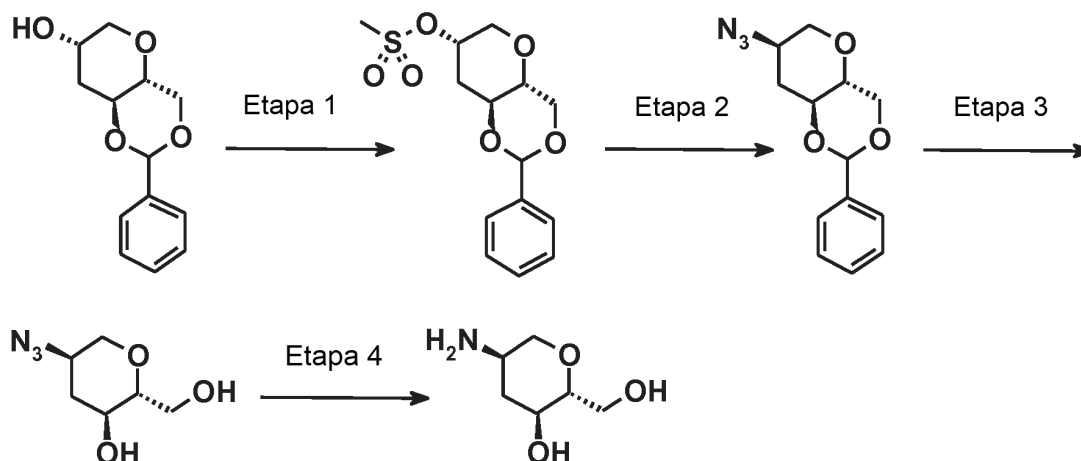
## [Etapa 2] Clorhidrato de 1-(trans-4-aminociclohexil)azetidín-3-ol

- 35 Se suspendió el compuesto (2,45 g, 4,82 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en metanol (9 ml), se añadió solución

de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (18 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de 48 horas, se le añadió éter dietílico a la mezcla de reacción y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó para dar 1,08 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,33-1,56 (4H, m), 2,11-2,21 (4H, m), 3,13-3,15 (1H, m), 3,22-3,26 (1H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 4,36-4,39 (2H, m), 4,56-4,67 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 14



[Etapa 1] 1,5-anhidro-4,6-O-benciliden-3-desoxi-2-O-(metilsulfonil)-D-arabino-hexitol

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,70 ml, 61,0 mmol) a una solución en diclorometano (250 ml) de 1,5-anhidro-4,6-O-benciliden-3-desoxi-D-arabino-hexitol (WO2005/049582) (12,0 g, 50,8 mmol) y trietilamina (8,50 ml, 61,0 mmol) con enfriamiento con hielo. Después de agitación a la misma temperatura durante 45 minutos, se añadió agua y se sometió la mezcla resultante a extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-azido-4,6-O-benciliden-2,3-dideoxi-D-ribo-hexitol

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (380 ml) del compuesto (16,0 g, 50,8 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y azida sódica (6,60 g, 102 mmol) a 80°C durante 66 horas. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, después se añadió éter y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió n-hexano y se recogió el sólido precipitado por filtración para dar 7,50 g (56%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,68-1,79 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 3,23-3,35 (2H, m), 3,54-3,72 (3H, m), 4,01-4,09 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 10,6, 4,6 Hz), 5,54 (1H, s), 7,33-7,52 (5H, m).

[Etapa 3] 1,5-anhidro-2-azido-2,3-dideoxi-D-ribo-hexitol

Se disolvió el compuesto (8,00 g, 30,6 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en ácido acético (160 ml) y agua (40 ml) y se agitó la solución resultante a 90 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:3 (v/v)] para dar 4,70 g (89%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47-1,58 (1H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 2,26 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,45-2,53 (1H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 3,77-3,91 (2H, m), 3,97-4,04 (1H, m).

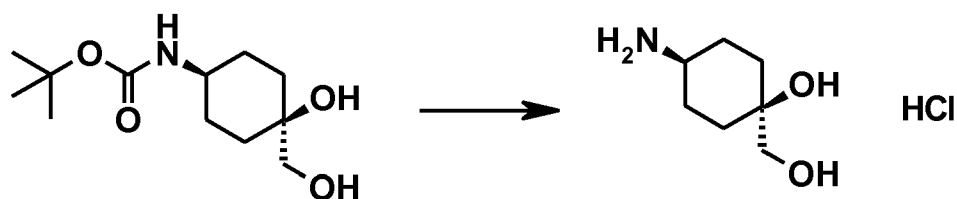
[Etapa 4] 2-amino-1,5-anhidro-2,3-dideoxi-D-ribo-hexitol

Se añadió paladio sobre carbono al 10% (120 mg) a una solución en metanol (14 ml) del compuesto (500 mg, 2,89 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior y se agitó la mezcla resultante durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 341 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00-1,10 (1H, m), 1,38 (2H, s a), 2,01-2,10 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,29-3,39 (1H, m), 3,61-3,72 (2H, m), 4,36-4,44 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 5,50 Hz).

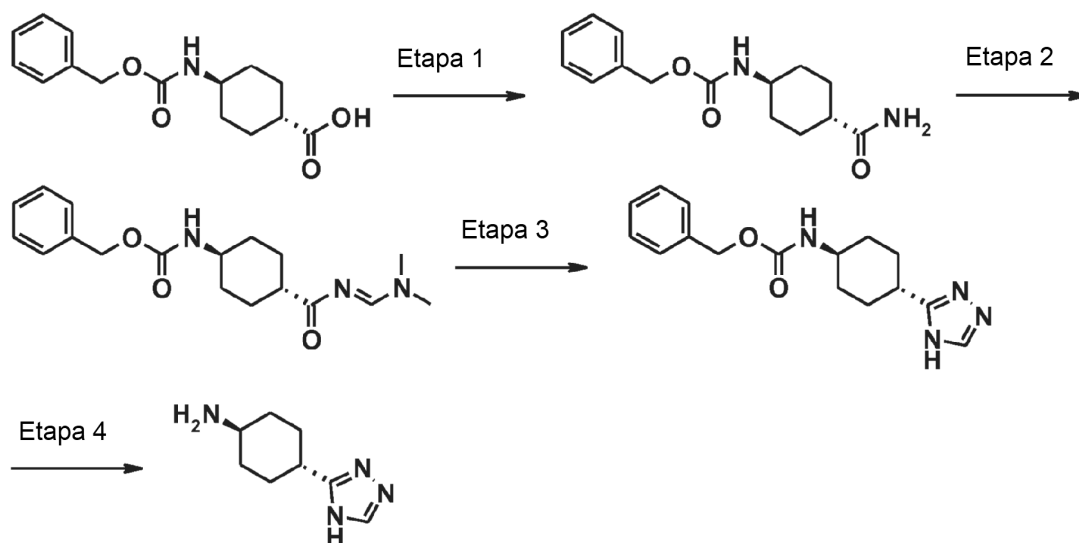
EM (IEN) m/z: 148 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 15



Se usó clorhidrato de cis-4-amino-1-(hidroximetil)ciclohexanol de [cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *terc* butilo (WO2010/027500) (376 mg, 1,53 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

#### 5 Ejemplo de referencia 16



[Etapa 1] (Trans-4-carbamoilciclohexil)carbamato de bencilo

Se añadió trietilamina (1,4 ml, 10,1 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (120 ml) de ácido trans-4-  
 10 {[(benciloxi)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico (1,40 g, 5,10 mmol), cloruro de amonio (0,54 g, 10,1 mmol), 1-  
 hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,50 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,35 g, 7,10  
 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua y se recogió el  
 sólido precipitado por filtración para dar 1,20 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07-1,21 (2H, m), 1,26-1,41 (2H, m), 1,68-1,87 (4H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 3,15-  
 3,27 (1H, m), 4,99 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,12-7,21 (2H, m), 7,27-7,40 (5H, m).  
 15 EM (IEN) m/z: 277 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (Trans-4-[(E)-(dimetilamino)metiliden]carbamoil]ciclohexil)carbamato de bencilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (20 ml) del compuesto (1,20 g, 4,34 mmol) obtenido en  
 la etapa 1 anterior a 120 °C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, después se añadió éter  
 20 dietílico y se recogió el sólido precipitado por filtración para dar 0,97 g (67%) del compuesto del título en forma de un  
 sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09-1,22 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,97-2,14 (4H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 3,06 (3H,  
 s), 3,10 (3H, s), 3,41-3,58 (1H, m), 4,53-4,64 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,29-7,37 (5H, m), 8,39 (1H, s).  
 EM (IEN) m/z: 332 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] [Trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil]carbamato de bencilo

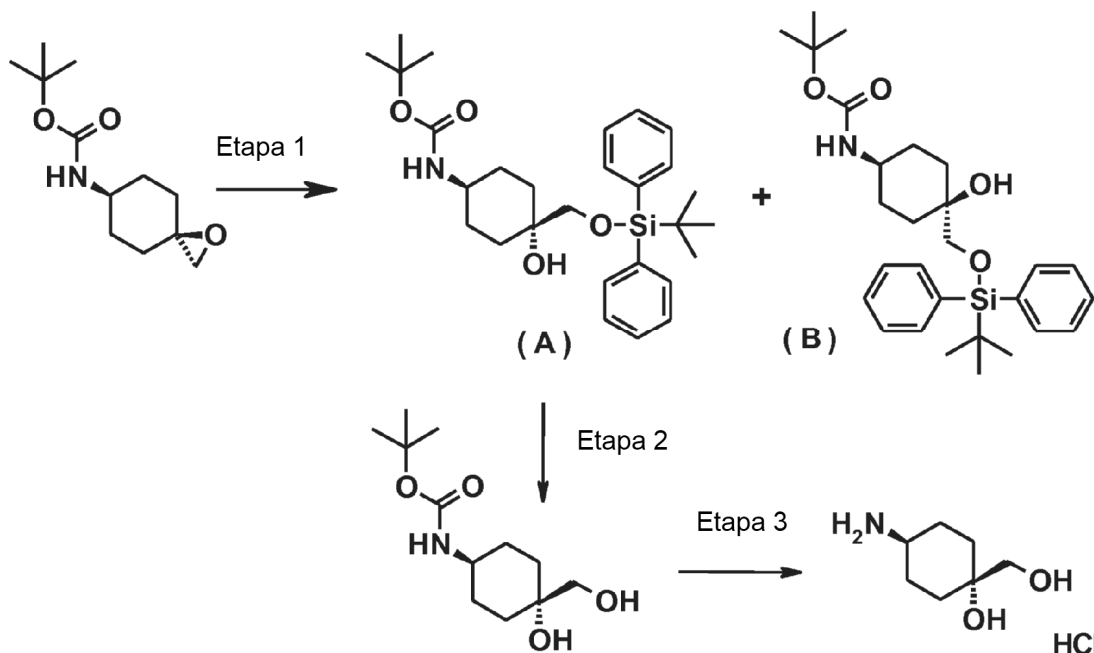
Se añadió monohidrato de hidrazina (0,21 ml, 3,51 mmol) a una solución en ácido acético (25 ml) del compuesto  
 (970 mg, 2,93 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante  
 2 horas. Se añadió agua y se recogió el sólido precipitado por filtración para dar 717 mg (82%) del compuesto del  
 título en forma de un sólido incoloro.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,23-1,58 (4H, m), 1,85-2,05 (4H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,29-3,36 (1H, m), 5,01  
 (2H, s), 7,22-7,40 (6H, m).  
 30 EM (IEN) m/z: 301 (M + H)<sup>+</sup>.

## [Etapa 4] Trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexanamina

Se usó el compuesto (360 mg, 1,20 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 63 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,22-1,38 (2H, m), 1,56-1,70 (2H, m), 1,95-2,11 (4H, m), 2,67-2,84 (2H, m), 8,05 (1H, s).

5

## Ejemplo de referencia 17

[Etapa 1] [Trans-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metil]-4-hidroxiciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (A)

Se disolvió *cis*-*tert*-butil-1-oxaespiro[2.5]oct-6-ilcarbamato (WO2010/027500) (4,15 g, 18,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (200 ml), se añadió hidróxido potásico (5,13 g, 91,5 mmol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, se retiró el precipitado por filtración y se sometió el filtrado a extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 2,33 g de una mezcla de [cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo y [trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro. Se disolvió la mezcla anterior en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron *tert*-butildifenilclorosilano (4,13 g, 15,0 mmol) e imidazol (2,74 g, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetronitrilo:benceno = 1:9 (v/v)] para dar 0,81 g

(9%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,07 (9H, s), 1,17-1,27 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,53-1,66 (4H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,53 (2H, s), 3,61 (1H, m), 4,38 (1H, m), 7,38-7,47 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m). EM (APCI) m/z: 482 (M-H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] [Trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo

Se le añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 2,0 ml) a una solución en tetrahidrofurano (8 ml) del compuesto (0,80 g, 1,65 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)] para dar 372 mg (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19-1,31 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,61-1,67 (4H, m), 3,24 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,34 (1H, m), 3,94 (1H, s), 4,33 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 6,9 Hz). EM (FAB) m/z: 246 (M + H)<sup>+</sup>.

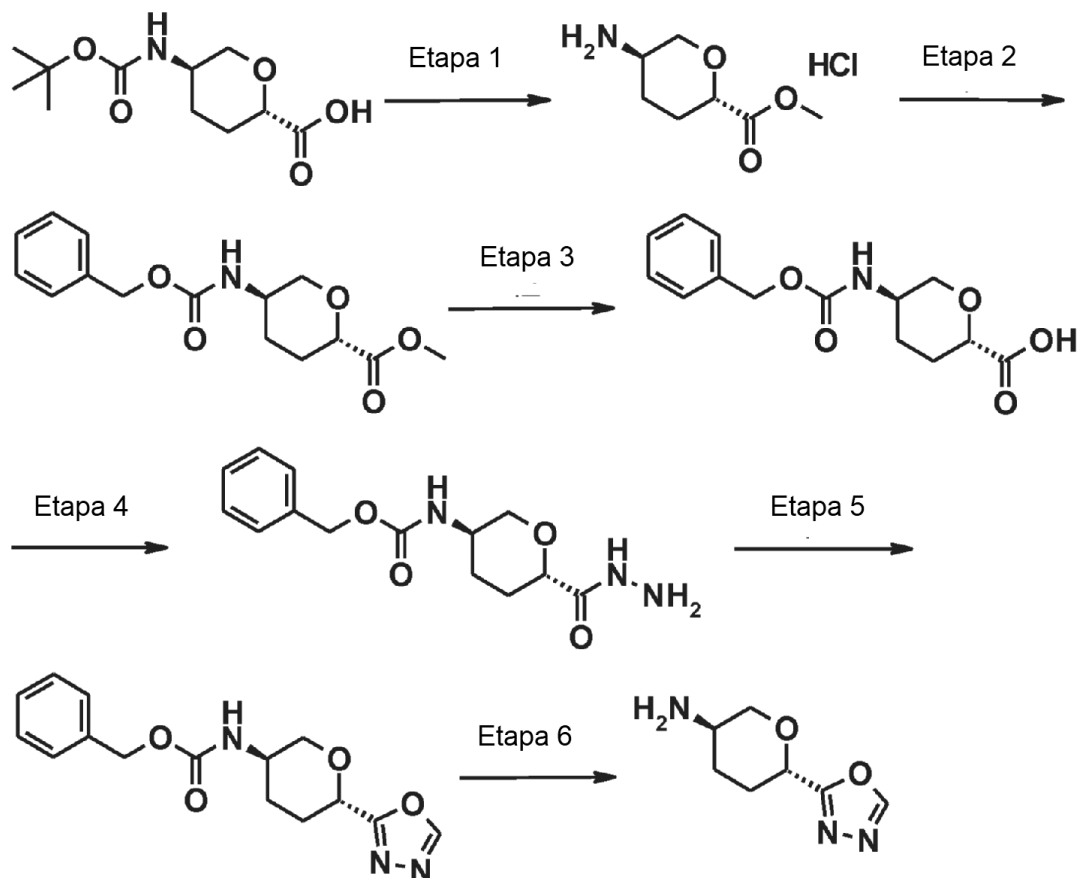
## [Etapa 3] Clorhidrato de trans-4-amino-1-(hidroximetil)ciclohexanol

Se usó el compuesto (67 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido

35

incoloro.

**Ejemplo de referencia 18**



[Etapa 1] Clorhidrato de 5-amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexonato de metilo

- 5 Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (20 ml) a una solución en metanol (5 ml) de ácido 2,6-anhidro-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexónico (Eur. J. Org. Chem., 2003, 2418-2427) (1,00 g, 4,08 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 0,80 g (100%) del compuesto del título.  
EM (IEN) m/z: 160 (M + H)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] 2,6-anhidro-5-[[benciloxi]carbonil]amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexonato de metilo

- Se disolvió el compuesto (0,80 g, 4,08 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en acetonitrilo (10 ml) y agua (20 ml), se añadieron bicarbonato sódico (1,71 g, 30,4 mmol) y cloruro de carbobenzoxi (0,72 ml, 4,89 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a 5 °C durante 21 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)]. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró a presión reducida el disolvente y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 17:3 → 3:2 (v/v)] para dar 0,97 g (81%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38-1,54 (1H, m), 1,66-1,85 (1H, m), 2,03-2,16 (2H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,70-3,80 (4H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,66-4,79 (1H, m), 5,01-5,17 (2H, m), 7,29-7,39 (5H, m).

20 [Etapa 3] Ácido 2,6-anhidro-5-[[benciloxi]carbonil]amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexónico

- Se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (55,4 ml, 55,4 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (110 ml) del compuesto (8,12 g, 27,7 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Se añadió solución de ácido cítrico al 10% con enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró el disolvente a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida para dar 7,78 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45-1,73 (2H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,51-3,64 (1H, m), 3,85-3,95

(1H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,93-7,08 (1H, m), 7,22-7,44 (5H, m).

[Etapa 4] [(3R,6S)-6-(hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

Se añadieron monohidrato de hidrazina (0,23 ml, 3,86 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (434 mg, 3,21 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (740 mg, 3,86 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (16 ml) del compuesto (898 mg, 3,21 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se sometió la mezcla de reacción a extracción con cloroformo:metanol [10:1 (v/v)] y se lavó la capa orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [diclorometano:metanol = 49:1 → 13:1 (v/v)] para dar 811 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,42-1,60 (2H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,50-3,62 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 5,06 (2H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (IEN) m/z: 294 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 5] [(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

Se usó el compuesto (2,27 g, 7,74 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 3 a temperatura ambiente para dar 2,00 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

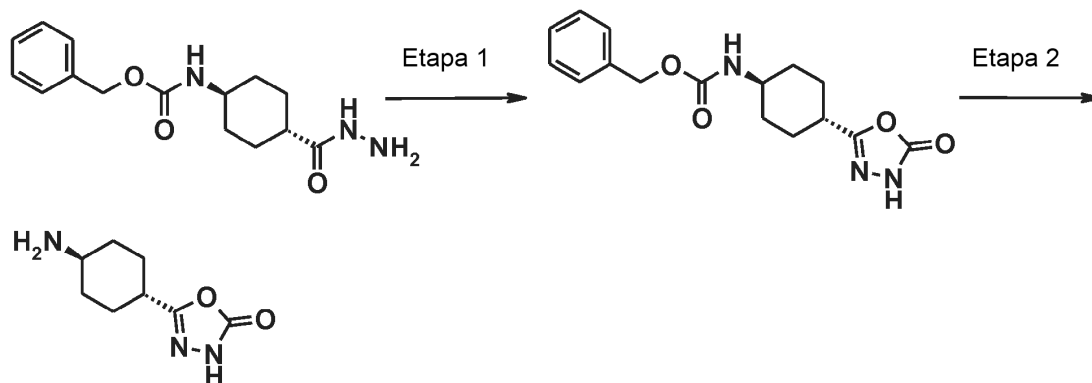
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49-1,63 (1H, m), 2,04-2,30 (3H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,76-3,90 (1H, m), 4,14-4,22 (1H, m), 4,66-4,77 (2H, m), 5,04-5,19 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 8,41 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 304 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 6] (3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina

Se usó el compuesto (749 mg, 2,47 mmol) obtenido en la etapa 5 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 418 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36-1,48 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,12-2,25 (2H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 4,04-4,11 (1H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 8,42 (1H, s).

### Ejemplo de referencia 19



[Etapa 1] [trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de bencilo

Se añadió trifosgeno (0,36 g, 1,17 mmol) a una suspensión en 1,4-dioxano (15 ml) del compuesto (1,00 g, 3,43 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 3 con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla resultante durante 70 minutos y después se recogió el sólido por filtración y se secó a presión reducida para dar 685 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

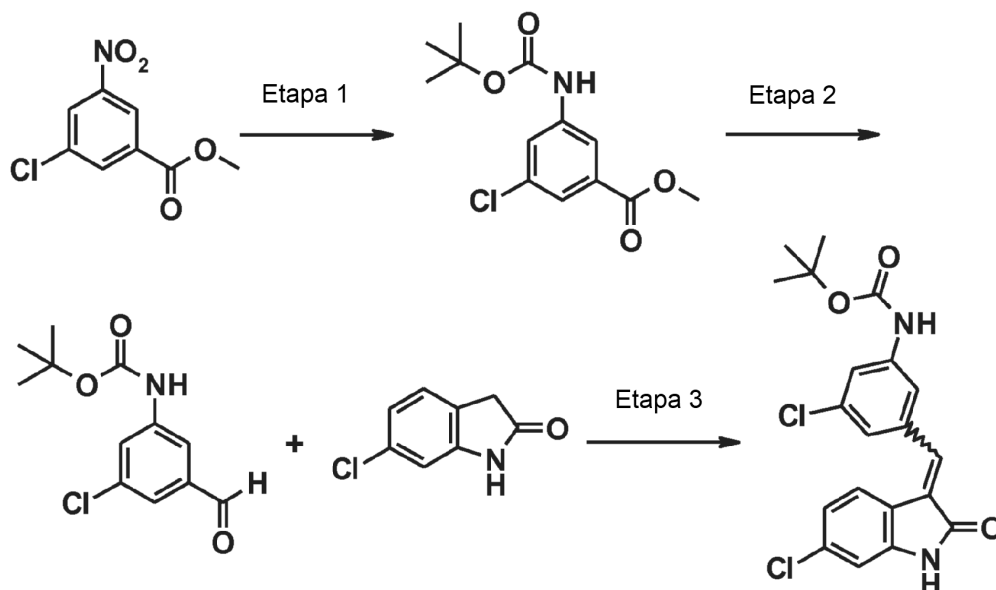
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17-1,28 (2H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 2,05-2,21 (4H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 3,47-3,61 (1H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m), 8,12 (1H, s).

[Etapa 2] 5-(trans-4-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se usó el compuesto (685 mg, 2,16 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 341 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,21-1,32 (2H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,88-2,05 (4H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m).



## Ejemplo de referencia 20



[Etapa 1] 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-clorobenzoato de metilo

Se añadieron cinc en polvo (7,54 g, 116 mmol) y ácido acético (23 ml) a una solución en metanol (230 ml) de 3-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5,00 g, 23,0 mmol) con enfriamiento con hielo y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y después se le añadió al filtrado una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en tetrahidrofurano (250 ml), se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,52 g, 34,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (141 mg, 1,16 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 16 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] para dar 2,77 g (41%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (9H, s), 3,91 (3H, s), 6,61 (1H, s a), 7,66-7,68 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 286 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3-cloro-5-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió borohidruro de litio (294 mg, 1,40 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto (2,67 g, 9,36 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días y después se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), dimetilsulfóxido (2,00 ml, 28,1 mmol), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (4,81 ml, 28,1 mmol) y un complejo de trióxido de azufre y piridina (4,38 g, 28,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)] para dar 2,21 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (9H, s), 6,65 (1H, s a), 7,50-7,54 (1H, m), 7,71-7,74 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 9,92 (1H, s).

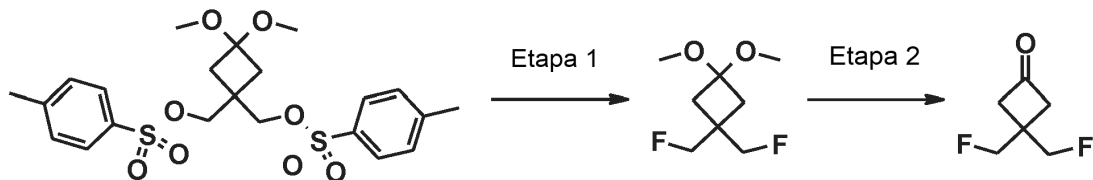
EM (FAB) m/z: 256 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] {3-cloro-5-[(3E/Z)-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]fenil}carbamato de *tert*-butilo

Se disolvieron 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,31 g, 7,85 mmol) y el compuesto (2,01 g, 7,85 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en metanol (40 ml) a temperatura ambiente y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,25 mmol). Después de calentarse a reflujo durante 24 horas, se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)] para dar 2,53 g (82%) del

compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.  
EM (FAB) m/z: 405 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 21



#### 5 [Etapa 1] 1,1-bis(fluorometil)-3,3-dimetoxiciclobutano

Se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio /tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 74,3 ml, 74,3 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de (3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)bis(metileno)bis(4-metilbencenosulfonato) (9,0 g, 18,6 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 20 horas. Después del enfriamiento, se añadió más solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 37,1 ml, 37,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a 0 °C, seguido de extracción con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (80 mmHg, 17°C) y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:éter = 9:1 → 1:1 (v/v)] para dar 3,90 g (95%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

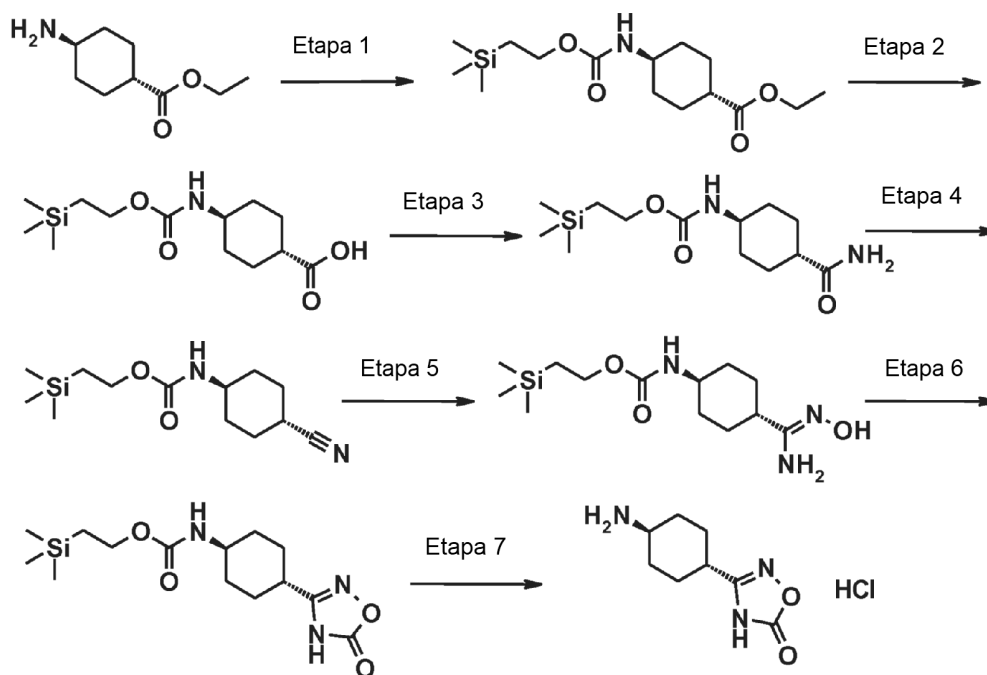
10  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,05 (4H, m), 3,15 (6H, s), 4,39-4,51 (4H, m).

#### [Etapa 2] 3,3-bis(fluorometil)ciclobutanona

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (61,7 ml, 61,7 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (42 ml) del compuesto (2,8 g, 12,3 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 13 horas, se diluyó la mezcla de reacción con éter dietílico a 0 °C y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico para la extracción. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (110 mmHg, 17°C) para dar 3,63 g (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20  
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,99-3,04 (4H, m), 4,53-4,66 (4H, m).

### Ejemplo de referencia 22



25

[Etapa 1] Trans-4-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disolvió trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo (J. Med. Chem., 1971, 14, 600-614) (29,5 g, 143 mmol) en 1,4-dioxano (290 ml) y agua (290 ml), se añadieron trietilamina (30,0 ml, 215 mmol) y 1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona (40,8 g, 157 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción y después se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró el disolvente a presión reducida para dar 44,3 g (98%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros con forma de aguja.

5  
10  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,03 (9H, s), 0,92-1,01 (2H, m), 1,08-1,18 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 1,97-2,11 (4H, m), 2,21 (1H, tt, J = 12,3, 3,7 Hz), 3,38-3,54 (1H, m), 4,07-4,19 (4H, m), 4,38-4,49 (1H, m).

[Etapa 2] Ácido trans-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

Se disolvió el compuesto (44,3 g, 140 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en tetrahidrofurano (500 ml) y agua (100 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,8 g, 281 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 2 días. Se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (2,95 g, 70,2 mmol), se agitó la mezcla resultante durante 27 horas más, después se concentró la mezcla de reacción y se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10% al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró el disolvente a presión reducida para dar 40,0 g (99%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15  
20  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (9H, s), 0,92-1,02 (2H, m), 1,10-1,20 (2H, m), 1,47-1,63 (2H, m), 2,01-2,13 (4H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 3,40-3,55 (1H, m), 4,08-4,20 (2H, m), 4,41-4,50 (1H, m).

[Etapa 3] (Trans-4-carbamoilciclohexil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se usaron el compuesto (3,23 g, 11,2 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y cloruro de amonio (1,20 g, 22,5 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 16 para dar 3,16 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (9H, s), 0,92-1,01 (2H, m), 1,09-1,20 (2H, m), 1,52-1,62 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 4,08-4,19 (2H, m), 4,38-4,49 (1H, m), 5,17-5,27 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m).

[Etapa 4] (Trans-4-cianociclohexil)carbamato 2-(trimetilsilil)etilo

Se añadió ácido trifluoroacético anhidro (2,30 ml, 16,6 mmol) a una solución en diclorometano (60 ml) del compuesto (3,16 g, 11,0 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior y trietilamina (3,10 ml, 22,1 mmol) con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 75 minutos, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. Después de extracción con diclorometano, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 19:1 → 3:2 (v/v)] para dar 3,06 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

30  
35  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (9H, s), 0,92-1,01 (2H, m), 1,14-1,24 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,37-2,45 (1H, m), 3,43-3,59 (1H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,39-4,52 (1H, m).

[Etapa 5] {Trans-4-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]ciclohexil}carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se añadió solución acuosa de hidroxilamina (50% p/p, 0,68 ml, 11,1 mmol) a una solución en etanol (40 ml) del compuesto (1,03 g, 3,71 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior a temperatura ambiente y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 21 horas. Después del enfriamiento, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

40

[Etapa 6] [Trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se añadió carbonildiimidazol (1,24 g, 7,43 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (1,12 g, 3,71 mmol) obtenido en la etapa 5 anterior con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)] y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y una solución saturada de bicarbonato sódico en este orden y después se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 13:7 → diclorometano:metanol = 49:1 → 19:1 (v/v)] para dar 757 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

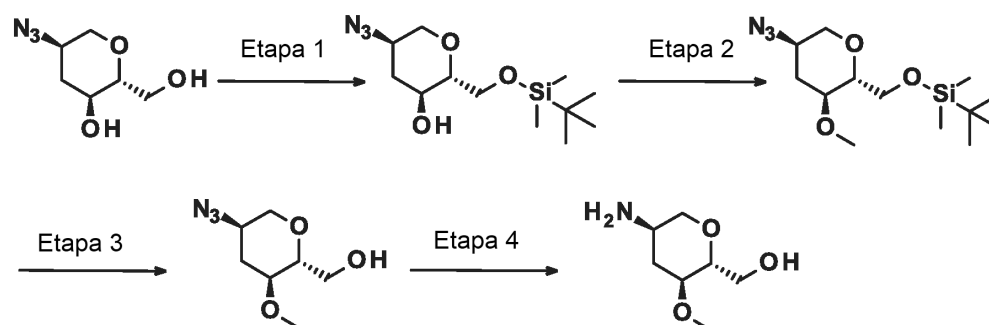
45  
50  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (9H, s), 0,94-1,02 (2H, m), 1,22-1,33 (2H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 3,44-3,58 (1H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 4,61 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Etapa 7] Clorhidrato de 3-(trans-4-aminociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (3,5 ml) al compuesto (349 mg, 1,06 mmol) obtenido en la etapa 6 anterior a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 23 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 234 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

55  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45-1,67 (4H, m), 2,11-2,19 (4H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,10-3,19 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 23



[Etapa 1] 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol

Se añadió una solución en diclorometano (4 ml) de *tert*-butildimetilclorosilano (381 mg, 2,54 mmol) a una solución en diclorometano (10 ml) de 1,5-anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol (440 mg, 2,54 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,30 mmol) con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 50 horas, se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, después se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 10:1 → 4:1 (v/v)] para dar 650 mg (89%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,07-0,10 (6H, m), 0,88 (9H, s), 1,41-1,53 (1H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,41- 3,57 (2H, m), 3,62-3,71 (2H, m), 3,88-3,96 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 310 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-ribo-hexitol

Se añadió hidruro sódico (60% oleoso, 136 mg, 3,39 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (11 ml) del compuesto (650 mg, 2,26 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se añadió yoduro de metilo (0,42 ml, 6,78 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, se sometió a extracción con acetato de etilo la mezcla resultante y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

[Etapa 3] 1,5-anhidro-2-azido-2,3-dideoxy-4-O-metil-D-ribo-hexitol

Se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 3,6 ml, 3,60 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto (2,26 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato sódico anhidro el disolvente orgánico, se evaporó a presión reducida el disolvente y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (v/v)] para dar 329 mg (78%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

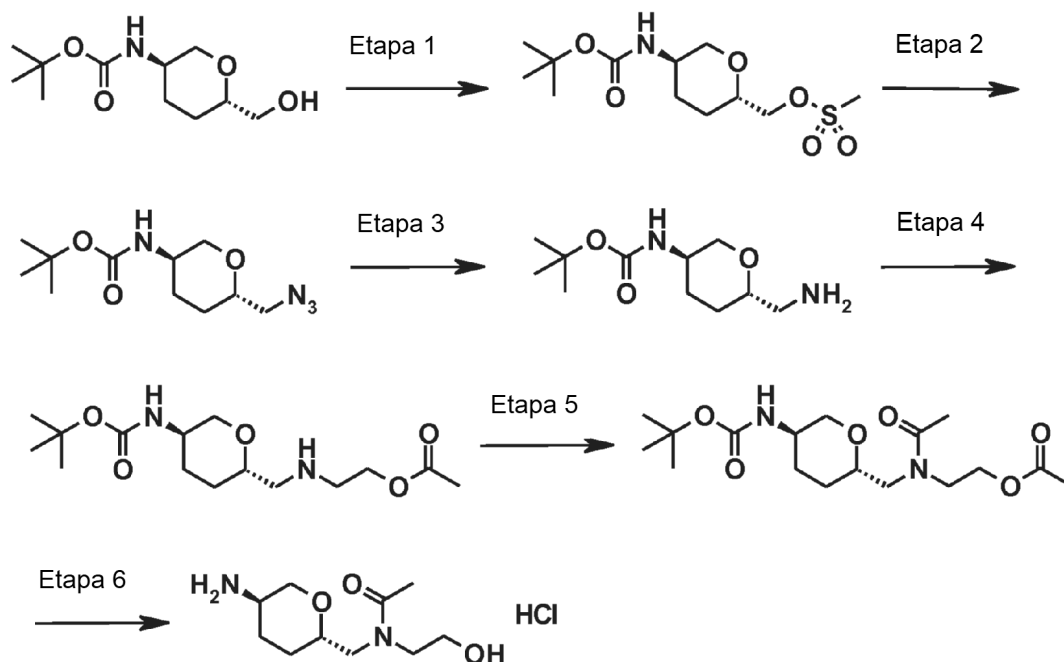
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,44 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 3,13-3,29 (3H, m), 3,39 (3H, s), 3,42- 3,53 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,81-3,89 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m).

[Etapa 4] 2-amino-1,5-anhidro-2,3-dideoxy-4-O-metil-D-ribo-hexitol

Se usó el compuesto (329 mg, 1,76 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 para dar 283 mg (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04-1,15 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 2,94-3,08 (2H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,58 (1H, dd, J = 11,69, 5,73 Hz), 3,74-3,81 (1H, m), 3,84-3,92 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 162 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 24



[Etapa 1] 1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-6-0-(metilsulfonil)-D-eritro-hexitol

Se usó el mismo material de partida (2,38 g, 10,30 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 14 para dar 1,34 g (42%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,36 (1H, m), 1,44-1,54 (9H, m), 1,72 (1H, dc, J = 13,0, 3,1 Hz), 2,12-2,17 (1H, m), 3,02 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,05 (3H, s), 3,53-3,64 (2H, m), 4,13-4,10 (1H, m), 4,28-4,15 (3H, m). EM (FAB) m/z: 310 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 1,5-anhidro-6-azido-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradesoxtol-D-eritro-hexitol

Se usó el compuesto obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23-1,34 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,46-1,53 (1H, m), 1,66-1,71 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 3,02 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 12,6, 3,9 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 12,8, 6,9 Hz), 3,39-3,45 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 4,12 (1H, dc, J = 10,9, 2,3 Hz), 4,24 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 279 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] 6-amino-1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradesoxtol-D-eritro-hexitol

Se usó el compuesto obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13-1,32 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,60-1,65 (1H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 2,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,91 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,01-3,08 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Etapa 4] 6-[(2-acetoxietil)amino]-1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradesoxtol-D-eritro-hexitol

Se disolvió el compuesto (500 mg, 2,17 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior en diclorometano (10 ml), se añadió 2-oxoacetato de etilo (243 mg, 2,39 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (920 mg, 4,34 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora más. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 → 20:1 (v/v)] para dar 544 mg (64%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23-1,33 (1H, m), 1,39-1,49 (10H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 2,06-2,15 (4H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 2,99 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,34-3,40 (1H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 4,05-4,19 (3H, m), 4,24 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 317 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 5] 6-[(2-acetoxietil)(acetil)amino]-1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradesoxtol-D-eritrohexitol

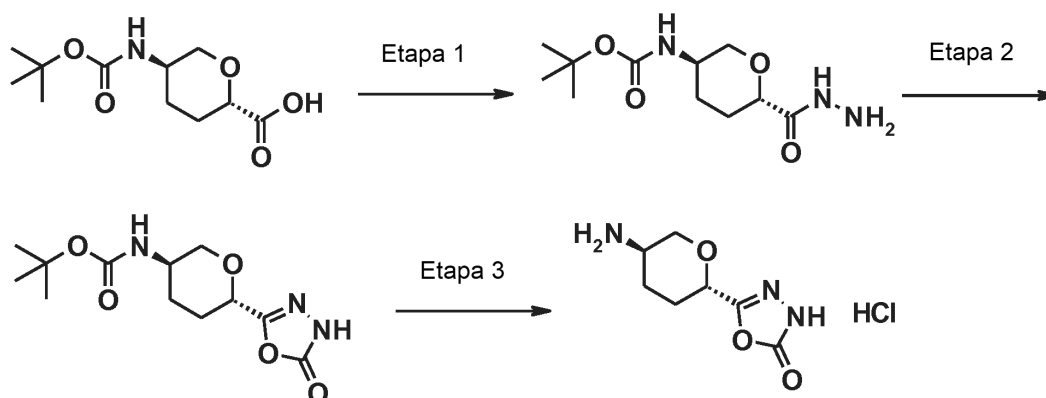
Se disolvió el compuesto (264 mg, 0,83 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior en diclorometano (8 ml), se añadió anhídrido acético (0,50 ml, 5,30 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora más. Se añadió salmuera saturada (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, seguido de extracción con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)] para dar 244 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,40 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,71-1,76 (1H, m), 2,05 y 2,06 (total 3H, cada uno s), 2,11 y 2,15 (total 3H, cada uno s), 2,82-3,02 (2H, m), 3,24-3,78 (5H, m), 4,01-4,30 (4H, m).  
EM (IEN) m/z: 359 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 6] Clorhidrato de 6-[(2-acetoxietil)(acetil)amino]-2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-D-eritro-hexitol

Se usó el compuesto (240 mg, 0,67 mmol) obtenido en la etapa 5 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

### Ejemplo de referencia 25



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usó el mismo material de partida (1,52 g, 6,20 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 18 para dar 1,33 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,60 (11H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 3,03 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,55-3,68 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11,7, 2,6 Hz), 4,12-4,19 (1H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 7,63 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 260 (M + H)<sup>+</sup>.

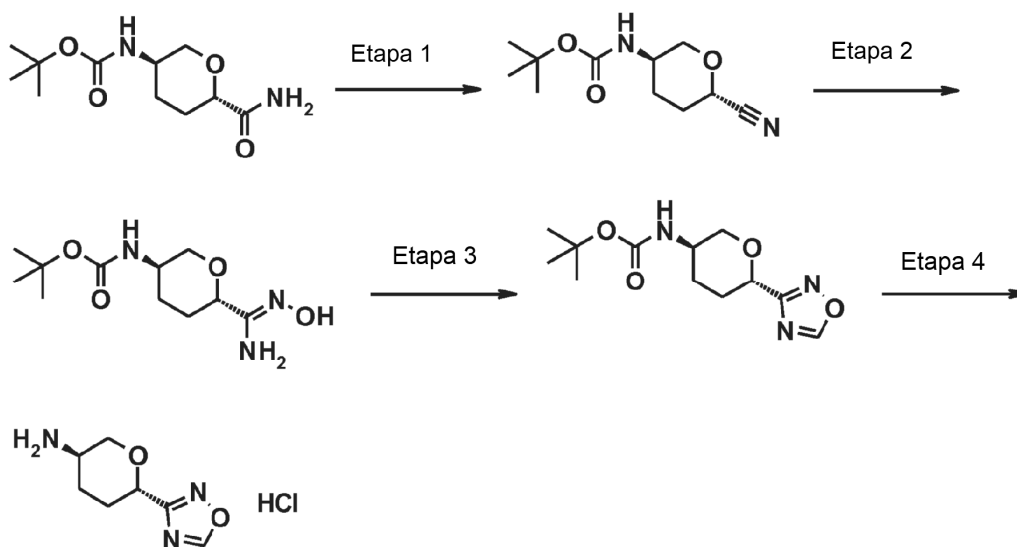
[Etapa 2] [(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usó el compuesto (1,33 g, 5,13 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 19 para dar 1,10 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,38-1,58 (10H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 3,20 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,48-3,59 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J = 10,6, 2,6 Hz), 6,59-6,71 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 286 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Clorhidrato de 5-[(2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se usó el compuesto (1,10 g, 3,86 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 688 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,70-1,82 (1H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 3,29-3,38 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 11,5, 9,16 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 186 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 26



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Se usó [(3R,6S)-6-carbamoyltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (WO2006/125974) (1,54 g, 6,30 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 22 para dar 1,39 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,74-1,90 (2H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 3,52-3,67 (1H, m), 3,70-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 12,0, 2,9 Hz), 4,56-4,67 (1H, m), 4,85-4,98 (1H, m).

[Etapa 2] {(3R,6S)-6-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *tert*-butilo

Se usó el compuesto (1,39 g, 6,14 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 5 del ejemplo de referencia 22 para dar 1,59 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

[Etapa 3] [(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió ortoformiato de trimetilo (6,0 ml) a una solución en N,N-dimetilacetamida (20 ml) del compuesto (1,59 g, 6,14 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se añadió complejo de éter dietílico y trifluoruro de boro (0,08 ml, 0,61 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 21 horas, se enfrió la mezcla de reacción, se añadió trietilamina (0,86 ml, 6,14 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 80 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)] y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró a presión reducida el disolvente y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 7:3 (v/v)] para dar 1,46 g (89%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

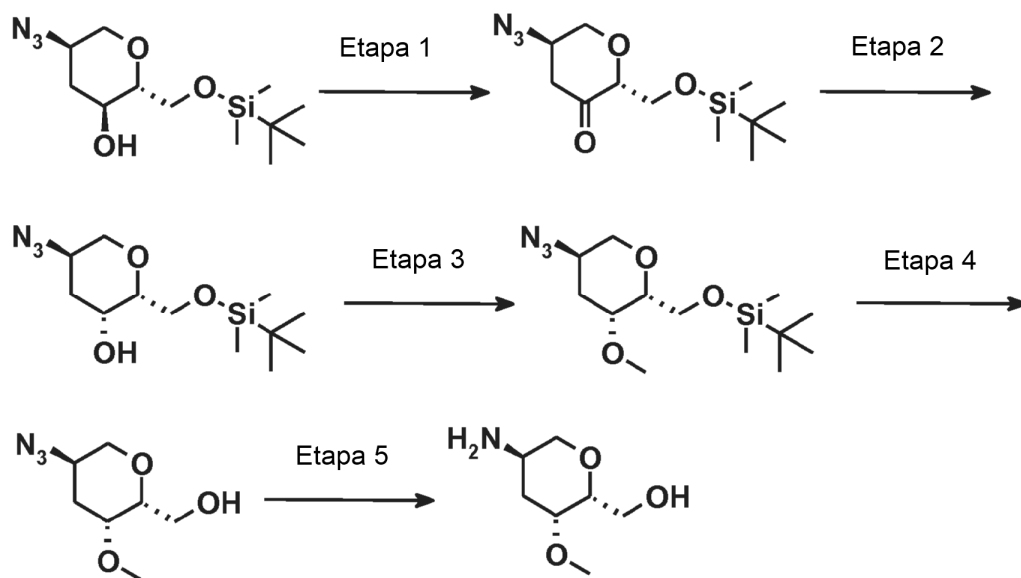
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39-1,63 (10H, m), 1,95-2,29 (3H, m), 3,20-3,36 (1H, m), 3,68-3,86 (1H, m), 4,17-4,29 (1H, m), 4,43-4,58 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 8,74 (1H, s).

[Etapa 4] Clorhidrato de (3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina

Se usó el compuesto (1,46 g, 5,43 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 988 mg (88%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,75-1,88 (1H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,58 (1H, dd, J = 11,5, 9,6 Hz), 4,14-4,21 (1H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 9,28 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 27**



[Etapa 1] 2,6-anhidro-5-azido-1-O-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-4,5-didesoxi-L-eritro-hex-3-ulosas

Se añadió reactivo de Dess-Martin (876 mg, 2,00 mmol) a una solución en diclorometano (10 ml) de 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3-dideoxi-D-ribo-hexitol (450 mg, 1,25 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 75 minutos. Se añadió solución acuosa de tiosulfato sódico con enfriamiento con hielo, después se sometió la mezcla resultante a extracción con éter y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, después se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 50:1 → 20:1 (v/v)] para dar 272 mg (76%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,02 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,85 (9H, s), 2,55 (1H, dd, J = 16,1, 6,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 16,1, 5,7 Hz), 3,58-3,67 (1H, m), 3,87-4,00 (3H, m), 4,06-4,16 (1H, m), 4,31-4,39 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 308 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3-dideoxi-D-xilo-hexitol

Se añadió tri-*sec*-butilborohidruro de litio/tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 0,83 ml, 0,83 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (2,5 ml) del compuesto (169 mg, 0,59 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a -78 °C y se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N, se sometió a extracción con acetato de etilo la mezcla resultante y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, después se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 20:1 → 12:1 (v/v)] para dar 101 mg (59%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,49-1,58 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 3,14-3,27 (2H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,85-3,96 (3H, m), 4,03-4,15 (2H, m).  
EM (IEN) m/z: 288 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-2,3-dideoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

Se usó el compuesto (160 mg, 0,56 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 23 para dar el compuesto del título.

[Etapa 4] 1,5-anhidro-2-azido-2,3-dideoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

Se usó el compuesto (0,56 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 23 para dar 62 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,52 (1H, m), 2,10 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 2,47-2,56 (1H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,41-3,46 (1H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,64-3,91 (3H, m), 4,09-4,17 (1H, m).

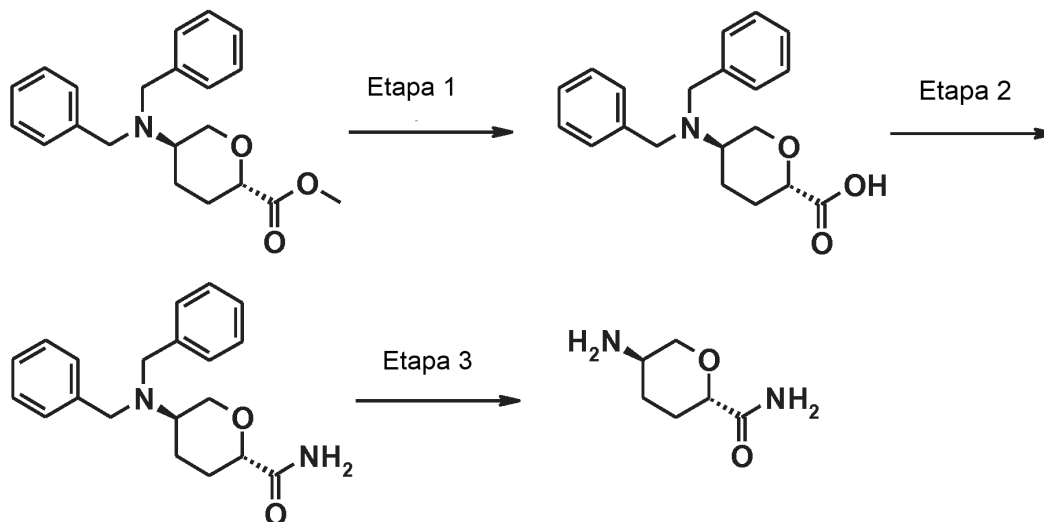
[Etapa 5] 2-amino-1,5-anhidro-2,3-dideoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

Se usó el compuesto (62 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 para dar 53 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,19-1,30 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,93-3,10 (2H, m),



3,28-3,32 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,45-3,51 (1H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 3,87-3,96 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 162 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 28



#### 5 [Etapa 1] Ácido 2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-L-eritro-hexónico

Se disolvió el mismo material de partida (1,60 g, 4,70 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 5 en metanol (30 ml), se añadió de forma gradual solución de hidróxido sódico 1 N (10 ml) con enfriamiento con hielo y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió Dowex 50W-X8 a la mezcla de reacción para ajustar su pH a de 5 a 6, se retiró el material insoluble por filtración y después se concentró a presión reducida el filtrado para dar 1,7 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18-1,26 (1H, m), 1,36-1,48 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 2,62 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,18 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,40 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,51-3,61 (4H, m), 3,90-3,99 (1H, m), 7,12-7,38 (10H, m).  
EM (IEN) m/z: 326 (M + H)<sup>+</sup>.

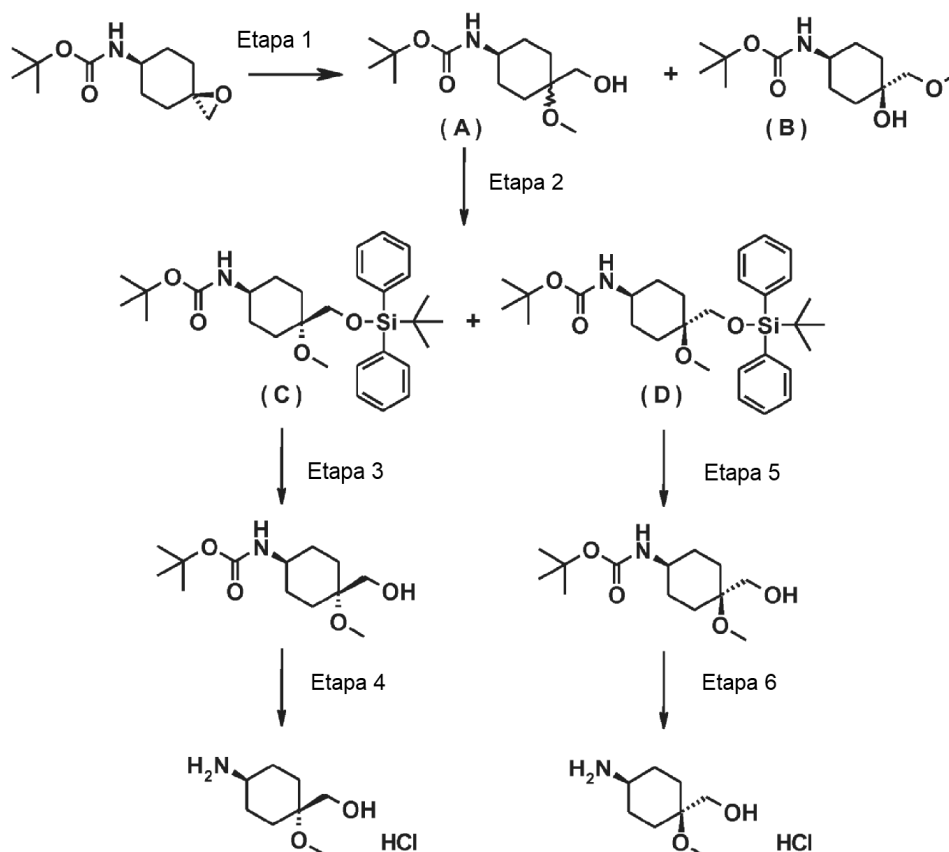
#### [Etapa 2] (2S,5R)-5-(dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

15 Se disolvió el compuesto (870 mg, 2,67 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (361 mg, 2,67 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (614 mg, 3,20 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron cloruro de amonio (285 mg, 5,44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,86 ml, 10,7 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 8 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 495 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35-1,45 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,76 (1H, tt, J = 11,4, 4,0 Hz), 3,44 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,67 (4H, c, J = 14,2 Hz), 3,71-3,73 (1H, m), 4,04 (1H, dc, J = 11,0, 2,1 Hz), 5,35 (1H, s), 6,40 (1H, s), 7,21-7,36 (10H, m).  
25 EM (IEN) m/z: 325 (M + H)<sup>+</sup>.

#### [Etapa 3] (2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

30 Se uso el compuesto (490 mg, 1,51 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 para dar 215 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,11-1,22 (1H, m), 1,25-1,35 (1H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 2,90 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,52 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,78-3,84 (1H, m), 6,99 (1H, s a), 7,09 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 145 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 29



[Etapa 1] [4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (A)

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,10 ml, 1,90 mmol) a una solución en metanol (10 ml) del mismo material de partida (1,14 g, 5,02 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 17 y se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. se añadió carbonato potásico (1,34 g, 9,70 mmol), seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar por separado 422 mg (34%) del compuesto del título y 239 mg (18%) del compuesto (B) en forma de sólidos amorfos incoloros.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,38 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, t,  $J = 6,3$  Hz), 1,80-1,83 (1H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 3,19 (0,6H, s), 3,21 (2,4H, s), 3,45 (0,4H, d,  $J = 5,7$  Hz), 3,55-3,61 (2,6H, m), 4,41-4,52 (1H, m).

[Etapa 2] [Trans-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metil]-4-metoxiciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (C) y [cis-4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metil]-4-metoxiciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (D)

Se añadieron *tert*-butildifenilclorosilano (667 mg, 2,4 mmol) e imidazol (441 mg, 6,5 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) del compuesto (A) (413 mg, 1,59 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 90:10 (v/v)] para dar por separado 513 mg del compuesto del título (C) (65%, compuesto altamente polar) y 123 mg del compuesto del título (D) (16%, compuesto poco polar) en forma de sólidos amorfos incoloros.

Compuesto (C):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,08 (9H, s), 1,25-1,33 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,59 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,61-3,67 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 7,37-7,47 (6H, m), 7,66-7,68 (4H, m).

Compuesto (D):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (9H, s), 1,31-1,44 (13H, m), 1,77-1,85 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,39 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,42 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz), 7,36-7,45 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m).

[Etapa 3] [Trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de *tert*-butilo

Se usó el compuesto (C) (511 mg, 1,03 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 17 para dar 243 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (4H, t, J = 6,3 Hz), 1,83 (1H, t, J = 6,0 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,55-3,60 (3H, m), 4,47-4,51 (1H, m).  
EM (FAB) m/z: 260 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 4] Clorhidrato de (trans-4-amino-1-metoxiciclohexil)metanol

10 Se usó el compuesto (46 mg, 0,175 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

[Etapa 5] [Cis-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de *terc*butilo

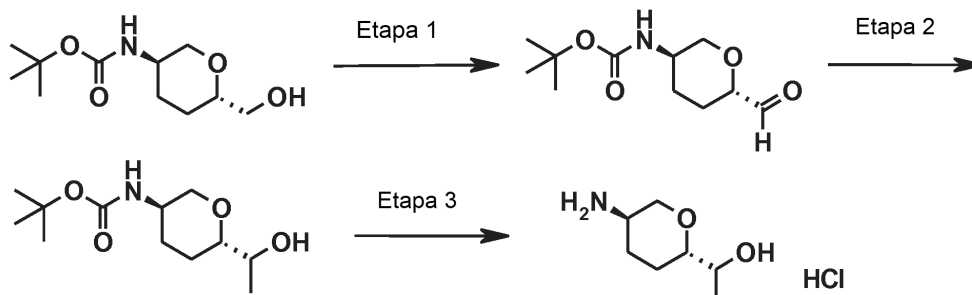
Se usó el compuesto (D) (127 mg, 0,254 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 17 para dar 59 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (2H, td, J = 13,6, 3,6 Hz), 1,37 (2H, dc, J = 3,4, 12,6 Hz), 1,44 (9H, s), 1,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,41-3,45 (3H, m), 4,43-4,46 (1H, m).  
EM (FAB) m/z: 260 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 6] Clorhidrato de (cis-4-amino-1-metoxiciclohexil)metanol

20 Se usó el compuesto (30 mg, 0,115 mmol) obtenido en la etapa 5 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

### Ejemplo de referencia 30



[Etapa 1] 2,6-anhidro-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexosa

25 Se mezclaron diclorometano (5 ml) y dimetilsulfóxido (0,21 ml, 2,85 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución en diclorometano (5 ml) de cloruro de oxalilo (0,21 ml, 2,50 mmol) gota a gota a -78 °C y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se añadió una solución en diclorometano (5 ml) del mismo material de partida (440 mg, 1,90 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 gota a gota a la misma temperatura y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución en diclorometano (4 ml) de N,N-diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,50 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. Se evaporó el disolvente de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2 (v/v)] para dar 347 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,53-1,63 (1H, m), 1,94-2,01 (1H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,59-3,67 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 11,0, 2,7 Hz), 4,17 (1H, dc, J = 11,0, 2,1 Hz), 4,38 (1H, s a), 9,65 (1H, s).

[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,7-tridesoxi-D-eritro-heptitol

40 Se disolvió el compuesto (2,80 g) obtenido en la etapa 1 anterior en éter dietílico (30 ml), se añadió solución de bromuro de metil magnesio /tetrahidrofurano (1,1 mol/l, 54,0 ml, 59,4 mmol) gota a gota a 0°C en atmósfera de nitrógeno y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió metanol (5 ml) de forma gradual, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 (v/v)] para dar 1,07 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

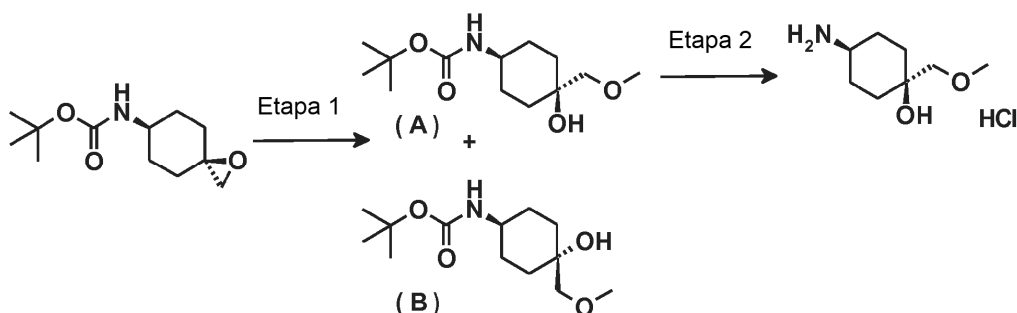
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,23-1,32 (1H, m), 1,34-1,43 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,66-1,72

(1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,64 (1H, s a), 2,99 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,56-3,64 (2H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,25 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 268 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,7-tetradeso-D-eritro-heptitol

5 Se usó la mezcla (700 mg, 2,85 mmol) obtenida en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 484 mg (93%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,35-1,46 (1H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,66-1,73 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,99-3,14 (2H, m), 3,31 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,55-3,63 (1H, m), 4,05-4,12 (1H, m). EM (IEN) m/z: 146 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 31



10

[Etapa 1] [cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (A) y [trans-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (B)

15 Se añadió solución de metilato sódico/metanol (28% p/p, 2,0 ml, 10,0 mmol) a una solución en metanol (7 ml) del mismo material de partida (0,75 g, 3,31 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 17 y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] para dar 619 mg del compuesto del título (A) (72%, compuesto poco polar) en forma de un sólido amorfo incoloro. Además, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título (B) (7%, compuesto altamente polar) en forma de un sólido amorfo incoloro.

20

Compuesto (A):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (2H, td, J = 13,3, 4,0 Hz), 1,44 (9H, s), 1,47-1,57 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,06 (1H, s), 3,20 (2H, s), 3,38-3,43 (4H, m), 4,45-4,43 (1H, m). EM (FAB) m/z: 260 (M + H)<sup>+</sup>.

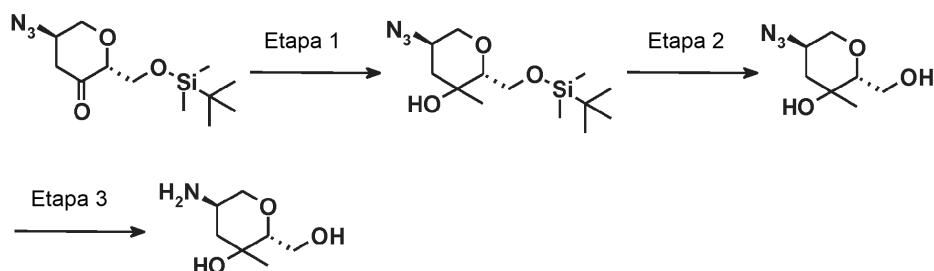
25 Compuesto (B):

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,56 (2H, m), 1,64-1,69 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,33 (1H, s), 3,31 (2H, s), 3,40 (3H, s), 3,61-3,64 (1H, m), 4,49-4,53 (1H, m). EM (FAB) m/z: 260 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de cis-4-amino-1-(metoximetil)ciclohexanol

30 Se usó el compuesto (A) (80 mg, 0,31 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

### Ejemplo de referencia 32



[Etapa 1] 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[*terc*-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-4-C-metil-D-eritro-hexitol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,06 mol/l, 0,47 ml, 0,50 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (1,4 ml) del compuesto (80 mg, 0,28 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 27 a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó la mezcla resultante de forma gradual hasta  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió ácido clorhídrico 1 N y se sometió la mezcla resultante a extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 50:1  $\rightarrow$  20:1 (v/v)] para dar 58 mg de una mezcla de los diastereómeros del título (69%) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN) m/z: 324 (M + Na)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] 1,5-anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-4-C-metil-D-eritro-hexitol

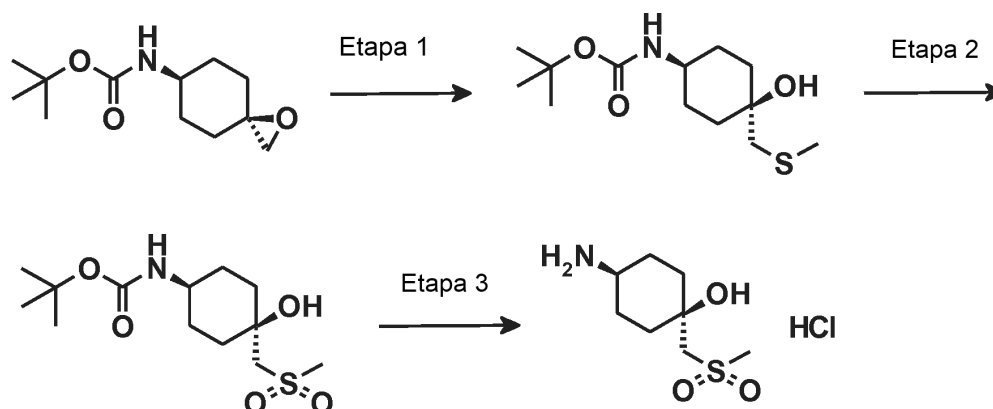
Se usó la mezcla (58 mg, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 23 para dar 25 mg (70%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] 2-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-C-metil-D-eritro-hexitol

15 Se usó la mezcla (25 mg, 0,13 mmol) obtenida en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 14 para dar 21 mg (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN) m/z: 162 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 33



20

[Etapa 1] {*cis*-4-hidroxi-4-[(metiltio)metil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

Se agitó una solución en metanol (5 ml) del mismo material de partida (1,00 g, 4,41 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 17 y metanotiolato sódico (465 mg, 6,64 mmol) durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:benceno = 3:7 (v/v)] para dar 766 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,44 (11H, m), 1,49-1,57 (2H, m), 1,74 (2H, dc, J = 14,2, 3,1 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 2,15 (1H, s), 2,17 (3H, s), 2,61 (2H, s), 3,37-3,44 (1H, m), 4,43-4,45 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 276 (M + H)<sup>+</sup>.

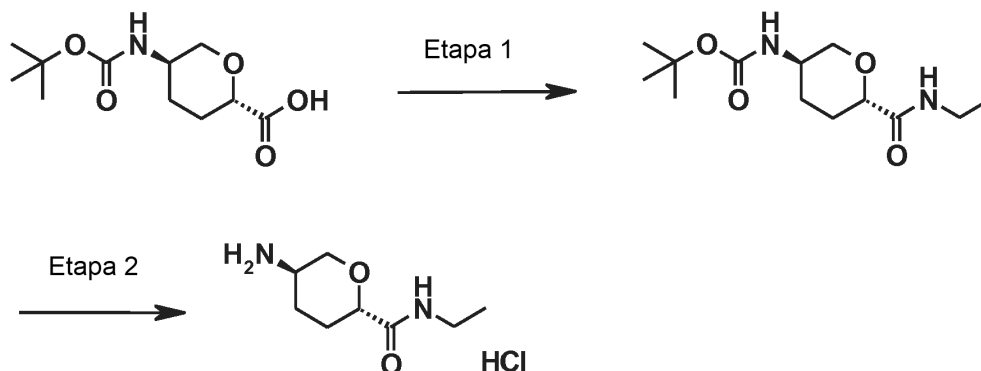
[Etapa 2] {*cis*-4-hidroxi-4-[(metilsulfonyl)metil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (hidratado al 25%, 538 mg, 2,34 mmol) a una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto (276 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 7:3 (v/v)] para dar 292 mg (95%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (9H, s), 1,51-1,62 (4H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,19-3,21 (3H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 4,40-4,46 (1H, m). EM (FAB) m/z: 308 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Clorhidrato de *cis*-4-amino-1-[(metilsulfonyl)metil]ciclohexanol

Se usó el compuesto (62 mg, 0,20 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

#### Ejemplo de referencia 34



5

[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(etilcarbamoi)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (500 mg, 2,04 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de etilamina (250 mg, 3,06 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 123 mg (22%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32-1,54 (11H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 3,04 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,25-3,36 (2H, m), 3,60 (1H, s a), 3,70 (1H, dd, J = 11,6, 2,6 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 4,30 (1H, s), 6,50 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 295 (M + Na)<sup>+</sup>.

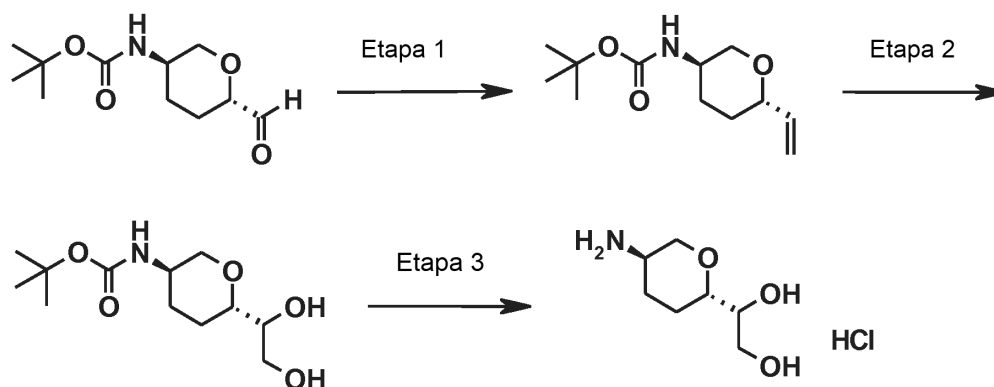
[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-etiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

15 Se usó el compuesto (120 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 87 mg (95%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37-1,47 (1H, m), 1,56 (1H, ddd, J = 23,8, 12,2, 3,7 Hz), 1,96-2,08 (2H, m), 3,04-3,13 (3H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 4,02-4,07 (1H, m), 7,69 (1H, t, J = 5,5 Hz).

20 EM (IEN) m/z: 173 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 35



25 [Etapa 1] Se añadió gota a gota solución [(3R,6S)-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo en N-butillitio/n-hexano (1,65 mol/l, 6,60 ml, 10,9 mmol) a una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,90 g, 10,9 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos y después se agitó a 0 °C durante 45 minutos.

30 Después de enfriar a -78°C otra vez, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (6 ml)/triamida de ácido hexametilfosfórico (3 ml) del compuesto (1,00 g, 4,36 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 30 y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml), seguido de extracción con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con

salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)] para dar 553 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (1H, ddd, J = 24,0, 12,4, 3,9 Hz), 1,44 (9H, s), 1,47-1,56 (1H, m), 1,78 (1H, dc, J = 13,6, 3,3 Hz), 2,06-2,14 (1H, m), 3,06 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,61 (1H, s a), 3,71-3,77 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,28 (1H, s a), 5,12 (1H, dt, J = 10,7, 1,3 Hz), 5,24 (1H, dt, J = 17,4, 1,6 Hz), 5,85 (1H, dc, J = 17,4, 5,3 Hz).  
EM (IEN) m/z: 228 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 1,5-anhidro-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-heptitol

10 Se disolvió el compuesto (230 mg, 1,01 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior en una mezcla de *terc*-butanol (5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y agua (6 ml), se añadieron metanosulfonamida (115 mg, 1,2 mmol) y AD-mix-α (1,7 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió de forma gradual bisulfito sódico (2 g) y se agitó la mezcla resultante adicionalmente durante 15 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)] para dar 206 mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

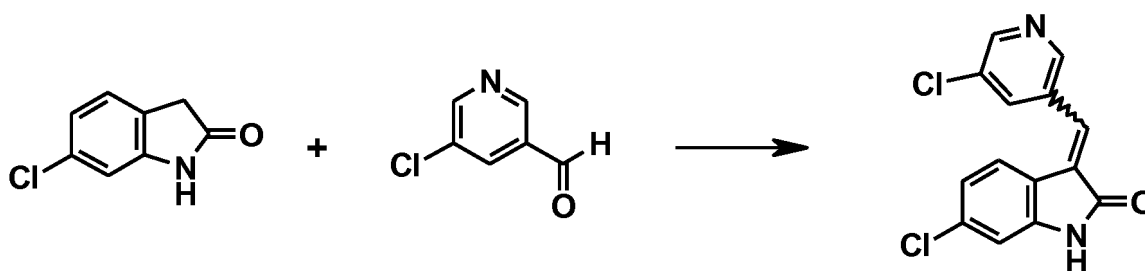
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23-1,36 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,82 (3H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,61 y 2,78 (total 1H, cada uno d, J = 5,0 y 3,7 Hz), 3,01 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,30-3,35 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,27 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 284 (M + Na)<sup>+</sup>.

20 [Etapa 3] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-heptitol

Se usó el compuesto (200 mg, 0,77 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 166 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

EM (IEN) m/z: 162 (M + H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo de referencia 36

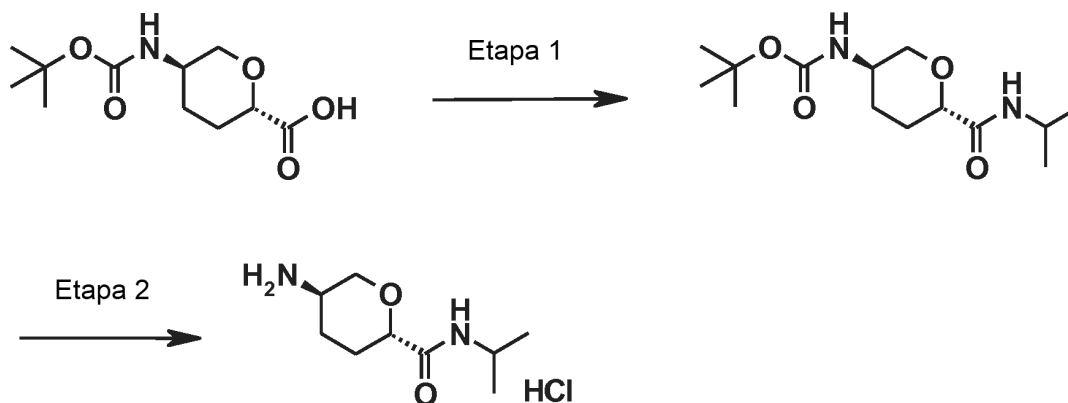


6-cloro-3-[(5-cloropiridin-3-il)metilén]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 5-cloronicotinaldehído (2,04 g, 14,4 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 3,48 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30 EM (APCI) m/z: 291 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 37



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(isopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 e isopropilamina (0,21 ml, 2,45 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 363 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,33 (1H, ddd, J = 24,7, 12,4, 3,9 Hz), 1,43-1,54 (10H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 3,03 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,60 (1H, s a), 3,67 (1H, dd, J = 11,4, 2,7 Hz), 4,01-4,11 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 4,29 (1H, s a), 6,34 (1H, d, J = 7,3 Hz).

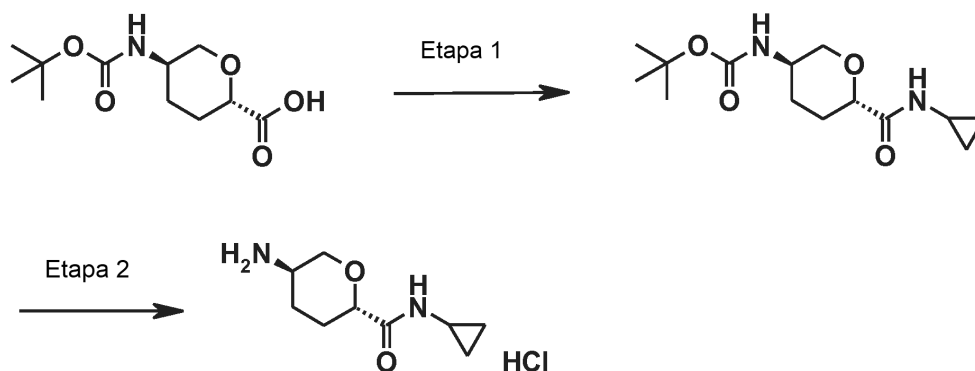
EM (IEN) m/z: 309 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-isopropiltetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

10 Se uso el compuesto (350 mg, 1,22 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 198 mg (73%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (1H, ddd, J = 24,4, 13,0, 3,6 Hz), 1,58 (1H, ddd, J = 24,4, 12,3, 3,8 Hz), 1,93-1,99 (1H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,31-3,33 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 3,82-3,90 (1H, m), 4,07-4,12 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz).

EM (IEN) m/z: 187 (M + H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo de referencia 38



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(ciclopropilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

20 Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y ciclopropilamina (0,21 ml, 2,45 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 231 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,49-0,54 (2H, m), 0,74-0,80 (2H, m), 1,27-1,38 (1H, m), 1,42-1,53 (10H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 3,01 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,57 (1H, s a), 3,68 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,09-4,14 (1H, m), 4,29 (1H, s a), 6,54 (1H, s).

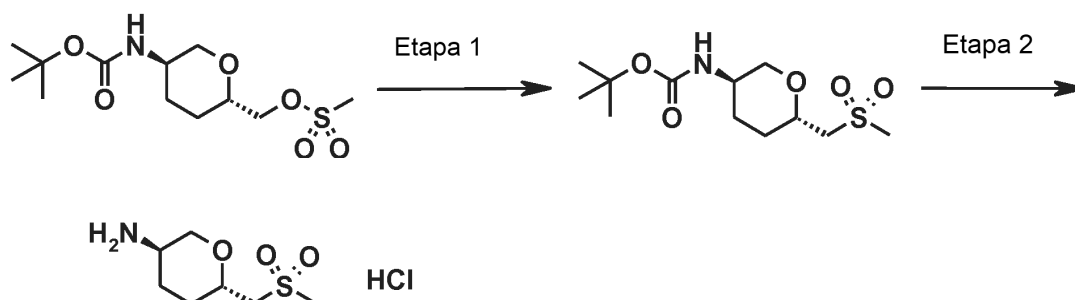
EM (IEN) m/z: 307 (M + Na)<sup>+</sup>.

25 [Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-ciclopropiltetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

30 Se uso el compuesto (220 mg, 0,77 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 128 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,43-0,47 (2H, m), 0,56-0,60 (2H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,57 (1H, ddd, J = 23,6, 12,1, 3,4 Hz), 1,92-1,99 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,28-3,32 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,0, 2,3 Hz), 4,05 (1H, dc, J = 11,0, 2,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 4,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 185 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 39





[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(metilsulfonyl)metil]tetrahydro-2H-piran-3-il}carbamato de *tert*-butilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto (621 mg, 2,01 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 24 y metanotiolato sódico (297 mg, 4,24 mmol) durante una noche a temperatura ambiente.

Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (20 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (hidratado al 25%, 1,9 g, 8,2 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:1 (v/v)] y posteriormente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de NH-sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:1 (v/v)] para dar 505 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

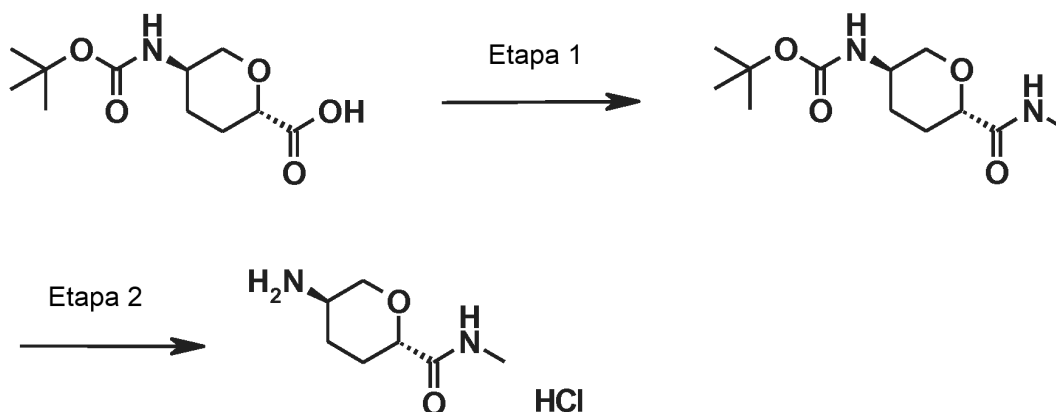
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,56 (11H, m), 1,76 (1H, dc, J = 13,4, 3,1 Hz), 2,10-2,16 (1H, m), 2,92-2,99 (4H, m), 3,05 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 15,1, 9,6 Hz), 3,57-3,64 (1H, m), 3,83-3,89 (1H, m), 4,07-4,12 (1H, m), 4,23-4,29 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 294 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de (3R,6S)-6-[(metilsulfonyl)metil]tetrahydro-2H-piran-3-amina

Se usó el compuesto (61 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

#### Ejemplo de referencia 40



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(metilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y solución acuosa de metilamina (40% p/p, 0,27 ml, 3,26 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 191 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

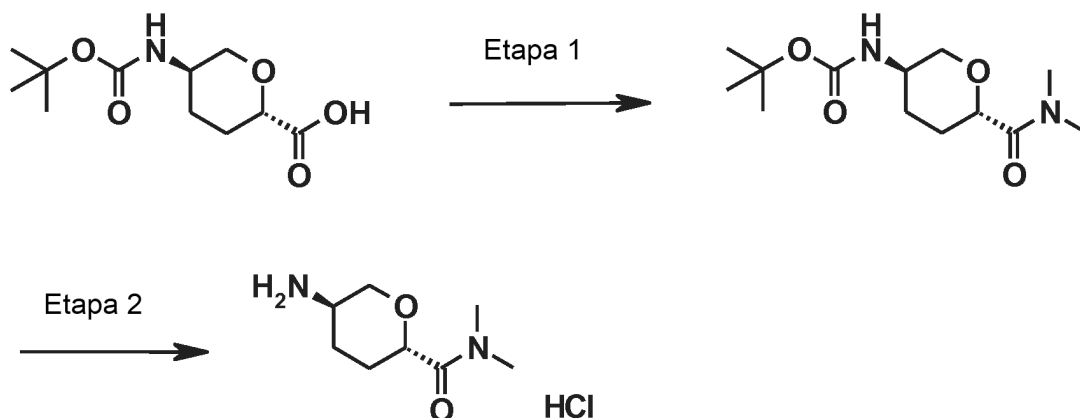
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32-1,55 (11H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,82 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,04 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,57-3,64 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,13-4,19 (1H, m), 4,28 (1H, s a), 6,53 (1H, s).

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-metiltetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

Se uso el compuesto (190 mg, 0,74 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 124 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36-1,47 (1H, m), 1,58 (1H, ddd, J = 24,0, 12,1, 3,7 Hz), 1,96-2,02 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,57 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,04-3,12 (1H, m), 3,35 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 4,05-4,09 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 4,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 159 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 41



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y solución acuosa de dimetilamina (50% p/p, 0,29 ml, 3,26 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 328 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

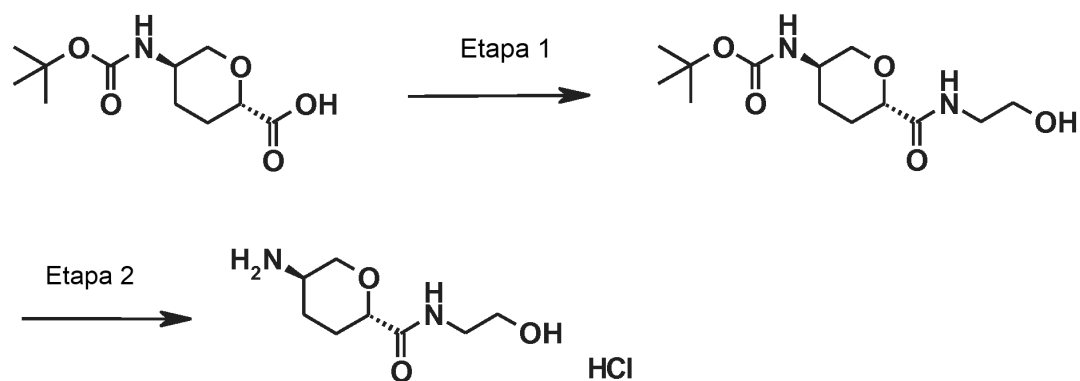
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,41-1,42 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,83-2,00 (2H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,08-3,15 (1H, m), 3,66 (1H, s a), 4,04 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 10,7, 3,2 Hz), 4,40 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 273 (M + H) $^+$ .

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

Se uso el compuesto (320 mg, 1,17 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 289 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,55-1,75 (3H, m), 2,07-2,13 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,07-3,13 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,38 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,97-4,01 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 8,9, 3,4 Hz).

EM (IEN) m/z: 173 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 42



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(2-hidroxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y 2-aminoetanol (0,15 ml, 2,45 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 313 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33-1,41 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,48-1,57 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,78 (1H, s a), 3,05 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,38-3,51 (2H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 3,70-3,77 (3H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,33 (1H, s a), 6,97 (1H, s a).

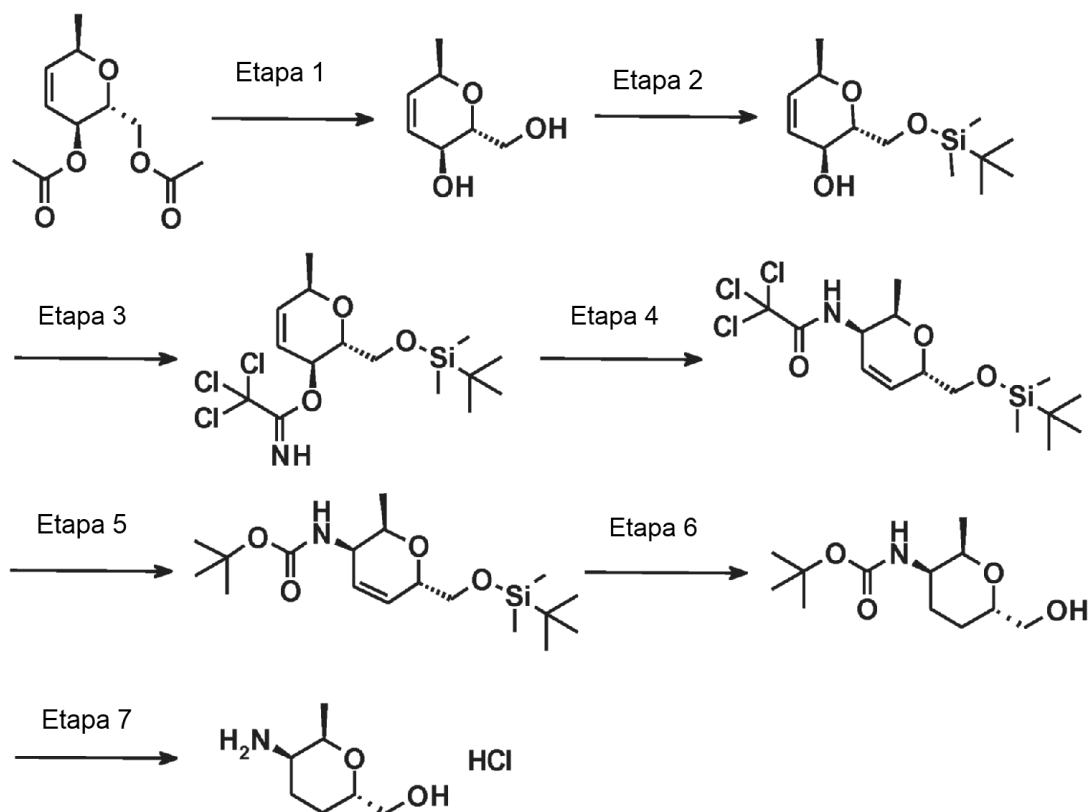
EM (IEN) m/z: 289 (M + H) $^+$ .

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

Se usó el compuesto (310 mg, 1,07 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 310 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38-1,48 (1H, m), 1,54-1,64 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 3,06-3,17 (2H, m), 3,34-3,47 (4H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 7,56 (1H, t, J = 5,7 Hz).  
EM (IEN) m/z: 189 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 43



5

[Etapa 1] 2,6-anhidro-1,3,4-trideoxi-D-arabino-hept-3-enitol

Se añadió solución de metóxido sódico/metanol (28% p/p, 0,40 ml, 2,1 mmol) a una solución en metanol (15 ml) de 5,7-di-O-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-trideoxi-D-arabino-hept-3-enitol (Synlett, 1996, 185; y Tetrahedron: Asymm., 2003, 14, 757) (1,56 g, 6,83 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió DOWEX 50WX8-200 a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 4 y después se retiró por filtración el material insoluble. Se concentró a presión reducida el filtrado para dar el compuesto del título.

10

[Etapa 2] 2,6-anhidro-7-O-[*tert*-butil(dimetil)silil]-1,3,4-trideoxi-D-arabino-hept-3-enitol

Se usó el compuesto (6,83 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 23 para dar el compuesto del título.

15

[Etapa 3] 2,6-anhidro-7-O-[*tert*-butil(dimetil)silil]-1,3,4-trideoxi-5-O-(2,2,2-tricloroetanimidoil)-D-arabino-hept-3-enitol

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,00 ml, 6,83 mmol) a una solución en diclorometano (22 ml) del compuesto (6,83 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y tricloroacetitrilo (0,82 ml, 8,20 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó a presión reducida el disolvente en la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en cloroformo y se añadió gota a gota en disolvente mixto n-hexano:acetato de etilo [4:1 (v/v)]. Se retiró el material insoluble resultante por filtración a través de celite y se evaporó a presión reducida el disolvente en el filtrado. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 99:1 → 10:1 (v/v)] para dar 2,1 g (77%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,74-3,91 (3H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 5,25-5,30 (1H, m), 5,86-5,93 (2H, m), 8,34 (1H, s).

25

[Etapa 4] 2,6-anhidro-7-O-[*tert*-butil(dimetil)silil]-1,3,4,5-tetradesoxi-3-[(tricloroacetil)amino]-D-arabino-hept-4-enitol

Se añadió carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) a una solución en o-diclorobenceno (11 ml) del compuesto (2,13 g, 5,29 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior y se agitó la mezcla resultante con calentamiento a 180 °C durante 4

horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y después se evaporó a presión reducida el disolvente en el filtrado para dar el compuesto del título.

[Etapa 5] 2,6-anhidro-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-0-[*tert*-butil(dimetil)silil]-1,3,4,5-tetradeso-D-arabino-hept-4-enitol

- 5 Se añadió hidróxido potásico (0,89 g) a una solución en 2-propanol (9 ml) del compuesto (5,29 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior y se agitó la mezcla resultante durante 28 horas. Se retiró el material insoluble por filtración a través de celite, se evaporó a presión reducida el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (9 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,38 g, 6,35 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua, se sometió la mezcla resultante a extracción con cloroformo y se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 30:1 → 10:1 (v/v)] para dar 1,3 g (71%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,15 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,42 (9H, s), 3,62 (1H, dd, J = 10,6, 5,50 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 10,6, 6,4 Hz), 3,84-3,92 (1H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,13-4,20 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,83-5,89 (1H, m), 5,92-6,01 (1H, m).
- 15

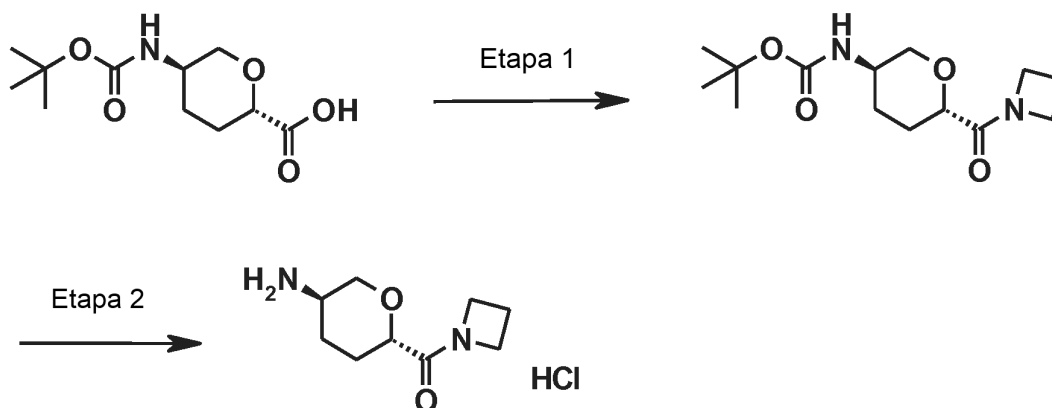
[Etapa 6] 2,6-anhidro-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3,4,5-tetradeso-D-arabino-heptitol

- Se disolvió el compuesto (960 mg, 2,68 mmol) obtenido en la etapa 5 anterior en acetato de etilo (5 ml) y etanol (5 ml), se añadió óxido de platino (IV) (18 mg, 0,08 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 19 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite, después se evaporó el disolvente en el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:3 (v/v)] para dar 524 mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,93 (14H, m), 3,45-3,83 (4H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,54-4,66 (1H, m).
- 20

[Etapa 7] Clorhidrato de 3-amino-2,6-anhidro-1,3,4,5-tetradeso-D-arabino-heptitol

- 25 Se usó el compuesto (524 mg, 2,14 mmol) obtenido en la etapa 6 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 355 mg (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,24 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44-1,55 (1H, m), 1,76-2,04 (3H, m), 3,27-3,34 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 11,5, 4,6 Hz), 3,61-3,69 (1H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 44



- 30 [Etapa 1] [(3R,6S)-6-(azetidín-1-ilcarbónil)tetráhidro-2H-pirán-3-il]carbarnato de *tert*-butilo
- Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de azetidina (305 mg, 3,26 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 244 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29-1,39 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,68-1,78 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,23-2,30 (2H, m), 3,02 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,56-3,66 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 4,04 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,10 (1H, dc, J = 10,6, 2,1 Hz), 4,31 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (1H, s a).
- EM (IEN) m/z: 285 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de (3R,6S)-6-(azetidín-1-ilcarbónil)tetráhidro-2H-pirán-3-amina

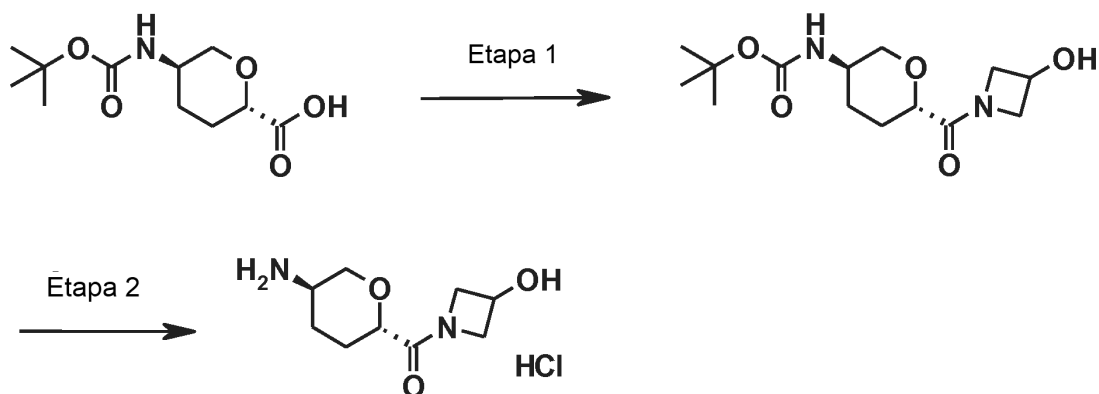
- 40 Se usó el compuesto obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la

etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 210 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-1,51 (1H, m), 1,55-1,61 (1H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,95-4,01 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,20 (2H, t, J = 7,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 185 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 45



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (267 mg, 2,45 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 261 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33-1,42 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,64-1,76 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,37 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,01 (1H, td, J = 10,5, 2,8 Hz), 3,60 (1H, s a), 3,82-3,91 (2H, m), 4,06-4,17 (2H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,35 (1H, s a), 4,51-4,57 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 301 (M + H)<sup>+</sup>.

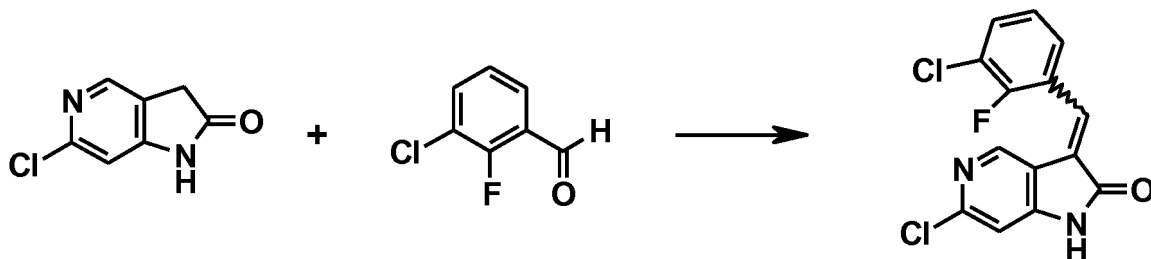
[Etapa 2] Clorhidrato de 1-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il]carbonil]azetidina-3-ol

Se usó el compuesto (310 mg, 1,03 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 249 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,53-1,61 (2H, m), 1,78-1,83 (1H, m), 2,04-2,07 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J = 10,9, 6,0 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 11,2, 3,7 Hz), 3,85-4,07 (4H, m), 4,34-4,46 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 201 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 46

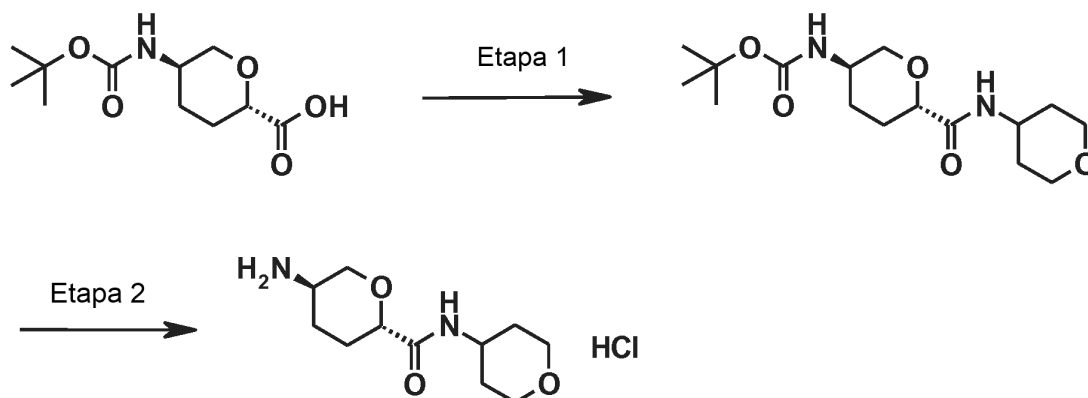


(3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ona

Se usó 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ona (3,00 g, 17,8 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1 para dar 3,94 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,98 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,78 (2H, c, J = 7,0 Hz), 8,09 (1H, s), 11,38 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 309 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 47



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

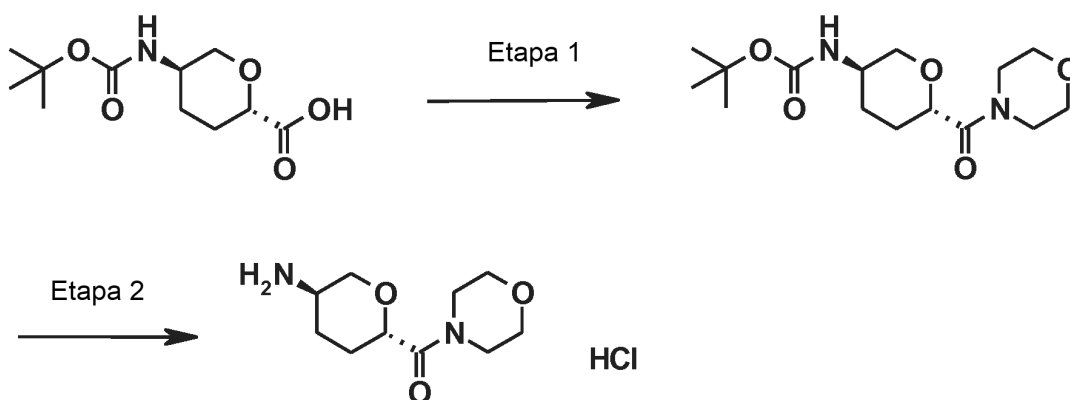
5 Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de tetrahidropiran-4-ilamina (270 mg, 1,96 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 355 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (1H, ddd, J = 24,6, 12,3, 3,8 Hz), 1,44 (9H, s), 1,45-1,56 (3H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,22-2,27 (1H, m), 3,04 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,48 (2H, td, J = 11,7, 2,1 Hz), 3,59-3,63 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J = 11,4, 2,3 Hz), 3,92-4,02 (3H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,30-4,32 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz).  
EM (IEN) m/z: 351 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

15 Se uso el compuesto (350 mg, 1,07 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 236 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40-1,64 (6H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,30 (2H, td, J = 11,7, 2,3 Hz), 3,37 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 3,74-3,82 (3H, m), 4,11 (1H, dc, J = 10,5, 2,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz).  
EM (IEN) m/z: 229 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 48



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

25 Se usaron el mismo material de partida (400 mg, 1,63 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y morfolina (0,17 ml, 1,96 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 344 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,43 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,87-1,99 (2H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,50-3,74 (9H, m), 4,01 (1H, dd, J = 8,5, 3,9 Hz), 4,06-4,12 (1H, m), 4,41 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 315 (M + H)<sup>+</sup>.

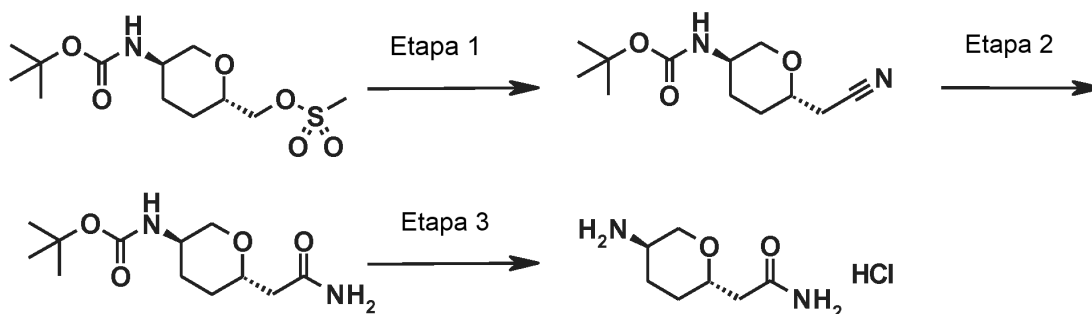
[Etapa 2] Clorhidrato de (3R,6S)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

Se usó el compuesto (340 mg, 1,08 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 283 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,58-1,78 (3H, m), 2,08-2,13 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,41-3,58 (9H, m), 3,99 (1H, dd, J = 10,8, 2,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 215 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 49**



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(cianometil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

10 Se añadió cianuro de potasio (741 mg, 11,4 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto (678 mg, 2,19 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 24 y se agitó la mezcla resultante durante una noche a 100 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:cloroformo = 1:4 (v/v)] para dar 392 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,57 (11H, m), 1,87 (1H, dc, J = 13,5, 3,1 Hz), 2,13-2,16 (1H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 3,04 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,50-3,56 (1H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,23-4,28 (1H, m). EM (FAB) m/z: 241 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] [(3R,6S)-6-(2-amino-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

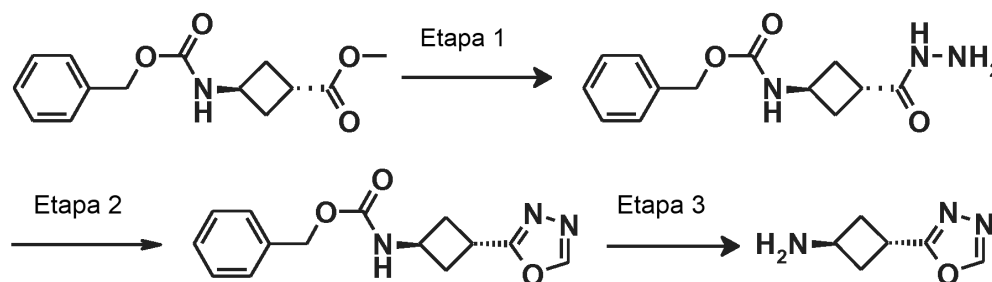
20 Se añadió el compuesto (60 mg, 0,25 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a una mezcla de hidróxido sódico (94 mg, 2,36 mmol), etanol (5 ml) y solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (5 ml) y se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)] para dar 9 mg (13%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,54 (11H, m), 1,73-1,76 (1H, m), 2,08-2,10 (1H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 3,04 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,59-3,64 (2H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,46 (1H, s a), 6,30 (1H, s a). EM (FAB) m/z: 259 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Clorhidrato de 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il]acetamida

30 Se usó el compuesto (39 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

**Ejemplo de referencia 50**



[Etapa 1] [Trans-3-(hidrazinocarbonil)ciclobutil]carbamato de bencilo

Se añadió monohidrato de hidrazina (10 ml) a una solución en metanol (50 ml) de trans-3-  
 5 {{{(benciloxi)carbonil}amino}ciclobutanocarboxilato de metilo (Neurochemical Research, 1980, 5, 393-400) (995 mg,  
 3,78 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 24 horas. Se recogió el sólido precipitado  
 por filtración, se lavó con agua y después se secó para dar 760 mg (76%) del compuesto del título en forma de un  
 sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,21-2,25 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,87 (2H, s a), 4,36 (1H, c, J =  
 7,5 Hz), 4,83 (1H, s a), 5,09 (2H, s), 6,54 (1H, s a), 7,30-7,35 (5H, m).  
 EM (IEN) m/z: 265 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] [Trans-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutil]carbamato de bencilo

10 Se usó el compuesto (760 mg, 2,89 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del  
 mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 3 para dar 1,00 g (99%) del compuesto del título en forma  
 de un sólido incoloro.

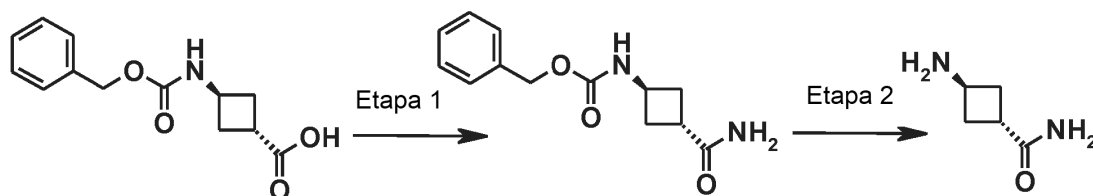
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,52-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 4,48-4,52 (1H, m), 5,10 (2H,  
 s), 5,15 (1H, s a), 7,30-7,41 (5H, m), 8,37 (1H, s).

15 EM (IEN) m/z: 274 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Trans-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanamina

20 Se usó el compuesto (1,00 g, 3,66 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del  
 mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 391 mg (77%) del compuesto del título en forma  
 de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,21-2,29 (2H, m), 2,67-2,74 (2H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 3,83-  
 3,91 (1H, m), 8,35 (1H, s). EM (IEN) m/z: 140 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 51



[Etapa 1] (Trans-3-carbamoilciclobutil)carbamato de bencilo

25 Se usó ácido trans-3-{{{(benciloxi)carbonil}amino}ciclobutanocarboxílico (110 mg, 0,44 mmol) como material de  
 partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 16 para dar 47 mg (43%) del  
 compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

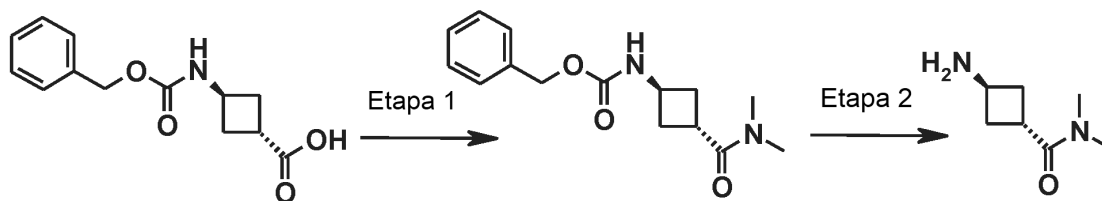
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,10-2,34 (2H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 4,29-4,41 (1H, m), 4,95 (1H, s  
 a), 5,09 (2H, s), 5,30 (2H, s a), 7,29-7,40 (5H, m).

EM (IEN) m/z: 249 (M + H)<sup>+</sup>.

30 [Etapa 2] Trans-3-aminociclobutanocarboxamida

Se usó el compuesto (21 mg, 0,19 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del  
 mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 21 mg (97%) del compuesto del título en forma  
 de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,96-2,09 (2H, m), 2,39-2,52 (2H, m), 2,94-3,04 (1H, m), 3,54-  
 3,69 (1H, m).

#### 35 Ejemplo de referencia 52



[Etapa 1] [Trans-3-(dimetilcarbamoil)ciclobutil]carbamato de bencilo

Se usaron el mismo material de partida que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 51 y solución acuosa de  
 dimetilamina (50% p/p, 0,16 ml, 1,77 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la

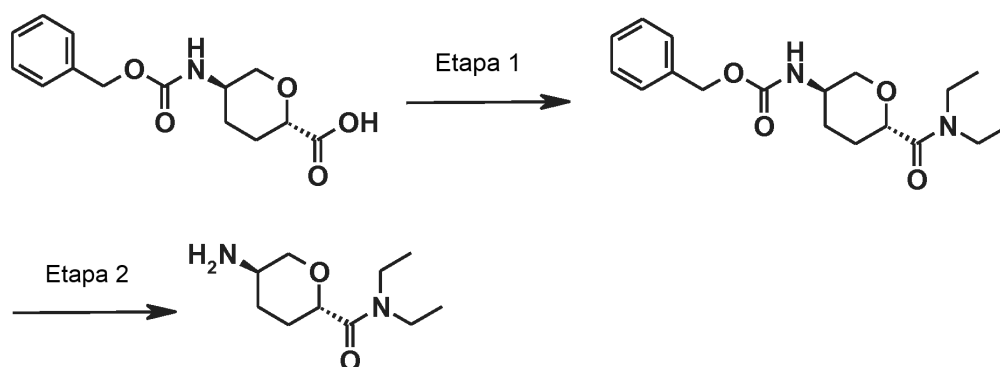


etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 48 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.  
EM (IEN) m/z: 277 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Trans-3-amino-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

5 Se usó el compuesto (48 mg, 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 26 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,07-2,17 (2H, m), 2,45-2,56 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,33-3,42 (1H, m), 3,51-3,62 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 143 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 53



10

[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(dietilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

Se usaron el compuesto (400 mg, 1,43 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y dietilamina (0,22 ml, 2,15 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 514 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

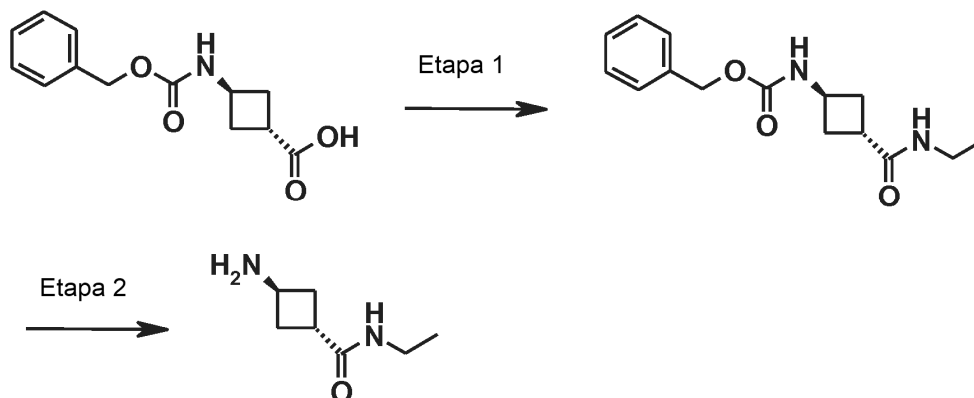
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,48 (1H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 3,28-3,47 (4H, m), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 11,2, 3,2 Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 5,06-5,12 (2H, m), 7,30-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 335 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N,N-dietiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

20 Se usó el compuesto (480 mg, 1,43 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 282 mg (98%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,50 (1H, ddd, J = 23,5, 11,8, 4,7 Hz), 1,63-1,75 (2H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,23-3,39 (4H, m), 3,92 (1H, dc, J = 10,8, 2,1 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,6, 3,7 Hz).  
EM (IEN) m/z: 201 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 54



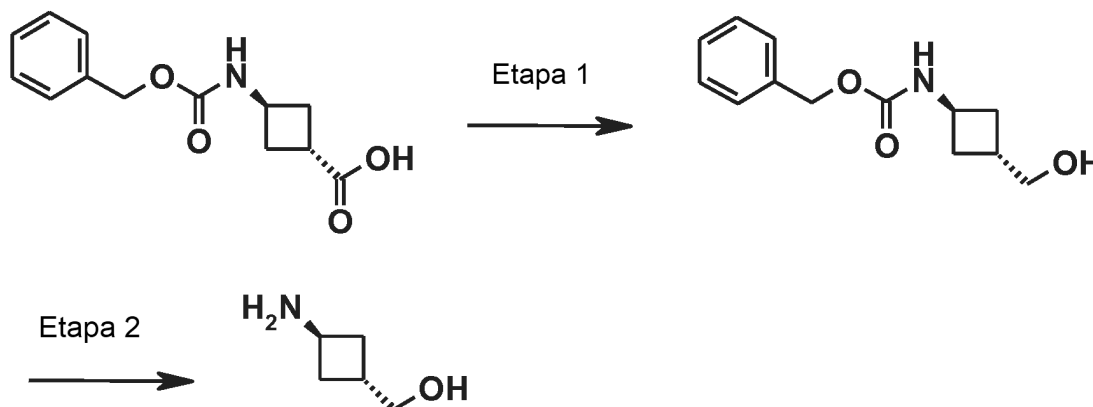
## [Etapa 1] [Trans-3-(etilcarbamoil)ciclobutil]carbamato de bencilo

Se usaron el mismo material de partida que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 51 y clorhidrato de etilamina (79 mg, 0,96 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 85 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,04-2,30 (2H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,77-2,91 (1H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 4,29-4,41 (1H, m), 4,91-5,15 (3H, m), 5,37 (1H, s a), 7,29-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 277 (M + H)<sup>+</sup>.

## [Etapa 2] Trans-3-amino-N-etilciclobutanocarboxamida

10 Se usó el compuesto (84 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 43 mg (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,95-2,06 (2H, m), 2,38-2,49 (2H, m), 2,87-2,99 (1H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 3,57-3,68 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 143 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 55**

15

## [Etapa 1] [Trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de bencilo

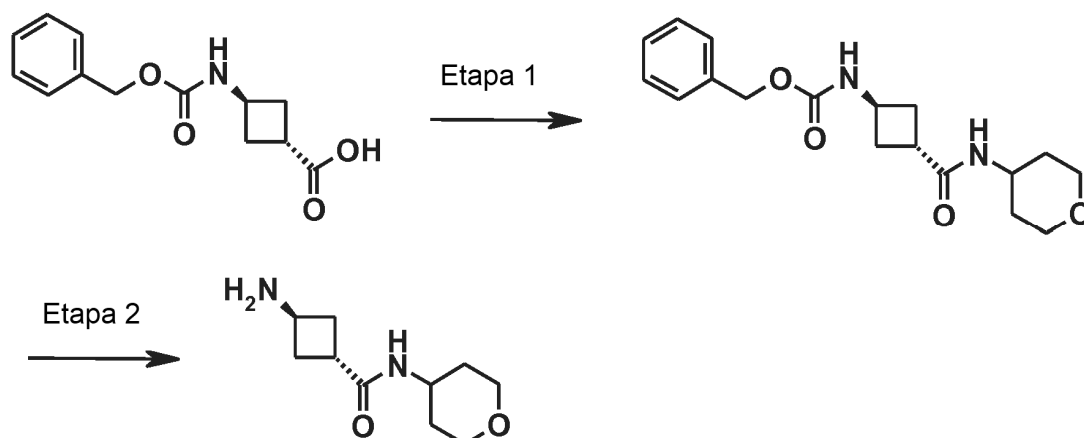
Se añadieron clorformiato de isobutilo (0,14 ml, 1,04 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,04 mmol) en este orden a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del mismo material de partida (260 mg, 1,04 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 51 con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 10 minutos. Se retiró el material insoluble por filtración a través de celite, se añadió metanol (1 ml) al filtrado y se añadió borohidruro sódico (79 mg, 2,09 mmol) con enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1 N. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se sometió el residuo a extracción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:1 (v/v)] para dar 111 mg (45%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36 (1H, s a), 1,95-2,08 (2H, m), 2,15-2,27 (2H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 3,68 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,17-4,33 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 5,08 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 236 (M + H)<sup>+</sup>.

## 30 [Etapa 2] (Trans-3-aminociclobutil)metanol

Se usó el compuesto (34 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 11 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,83-1,94 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,26-2,39 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,55 (2H, d, J = 7,3 Hz).

35 **Ejemplo de referencia 56**



[Etapa 1] [Trans-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)ciclobutil]carbamato de bencilo

Se usaron el mismo material de partida que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 51 y clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (99 mg, 0,72 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 104 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,27-1,41 (2H, m), 1,61-1,71 (2H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 3,28-3,35 (2H, m), 3,67-3,86 (3H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz).

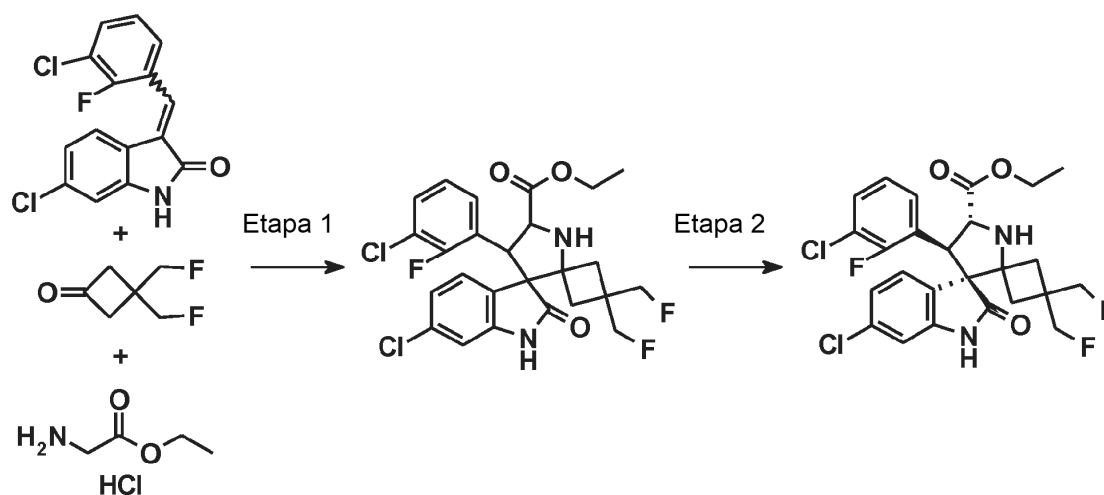
EM (IEN) m/z: 333 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Trans-3-amino-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclobutanocarboxamida

Se uso el compuesto (78 mg, 0,23 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 47 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,41-1,56 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,38-2,48 (2H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,80-3,97 (3H, m).

EM (IEN) m/z: 199 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 57**



[Etapa 1] 6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flourometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo (racemato)

Se disolvieron clorhidrato de etil éster de glicina (6,98 g, 50 mmol) y el compuesto (6,70 g, 50,0 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 en tetrahidrofurano (210 ml) y N,N-dimetilformamida (210 ml), se añadieron trietilamina (7,6 ml, 54,5 mmol) y tamices moleculares 4 A (polvo) (18,8 g) y se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 1 hora. Se añadió (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (14,0 g, 45,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 14 horas. Se añadieron más clorhidrato de etil éster de glicina (1,58 g, 11,4 mmol) y el compuesto (1,52 g, 11,4 mmol) obtenido en la etapa 2

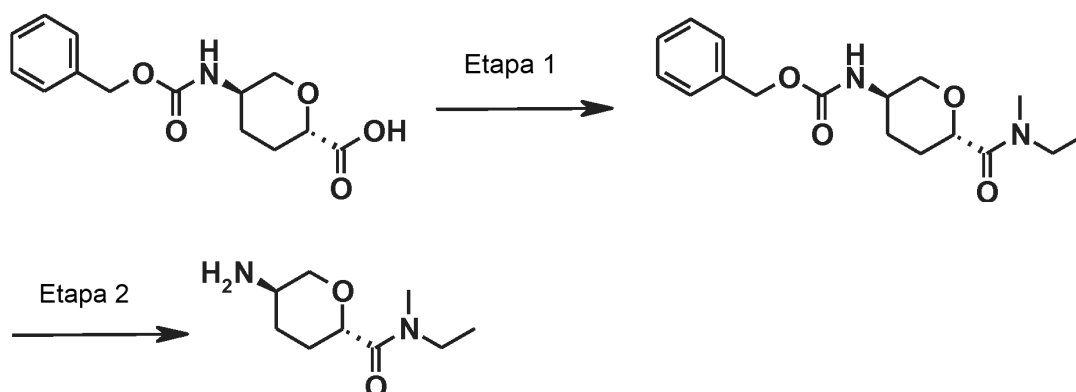
del ejemplo de referencia 21 a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante adicionalmente a 70 °C durante 18 horas. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1 (v/v)] para dar 5,31 g (22%) del compuesto del título.

[Etapa 2] (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(flúorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo

Se fraccionó el racemato (5,31 g, 10,1 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:tetrahidrofurano = 4:1 (v/v)] para dar 2,33 g (44%) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,70 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,83-1,89 (1H, m), 2,20 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 12,8, 2,7 Hz), 3,66-3,76 (1H, m), 3,77-3,96 (2H, m), 4,09-4,22 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,54-4,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,16-7,21 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,44-7,48 (1H, m).

### Ejemplo de referencia 58



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[etil(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

Se usaron el compuesto (400 mg, 1,43 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y N-metiletanamina (0,19 ml, 2,15 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 466 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,11 y 1,18 (total 3H, cada uno t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,50 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,91 y 3,03 (total 3H, cada uno s), 3,17 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,33-3,49 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,06-5,13 (2H, m), 7,31-7,38 (5H, m).

EM (IEN) m/z: 321 (M + H)<sup>+</sup>.

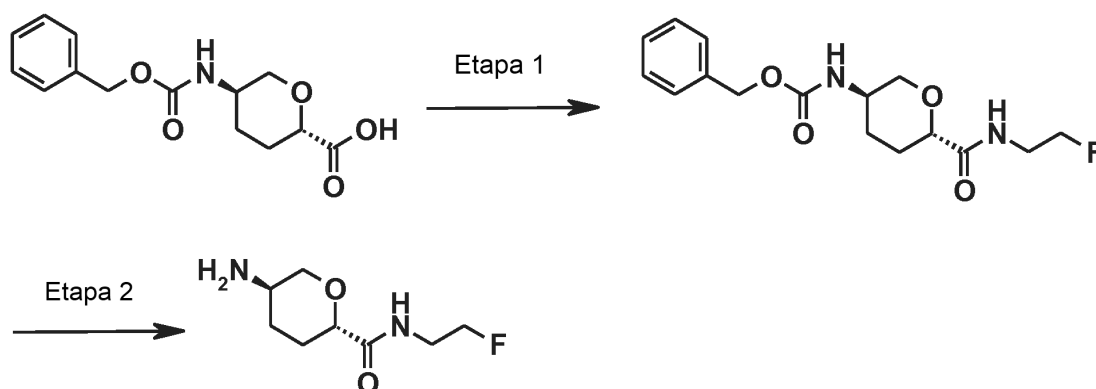
[Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N-etil-N-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

Se usó el compuesto (450 mg, 1,40 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 240 mg (92%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00-1,12 (3H, m), 1,49-1,55 (1H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,27 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,31-3,38 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 11,0, 4,6 Hz), 4,06 (1H, t, J = 6,4 Hz).

EM (IEN) m/z: 187 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 59



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(2-fluoroetil)carbamoi]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

Se usaron el compuesto (400 mg, 1,43 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de 2-fluoroetanamina (214 mg, 2,15 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 310 mg (96%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

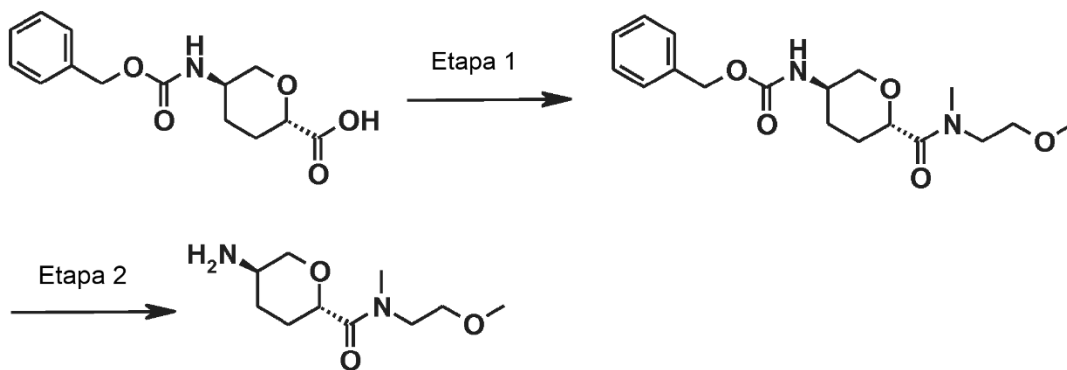
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32-1,45 (1H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,26 (1H, dc, J = 13,7, 3,2 Hz), 3,08 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,48-3,78 (4H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,42-4,57 (3H, m), 5,06-5,14 (2H, m), 6,89 (1H, s a), 7,31-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 325 (M + H)<sup>+</sup>.

10 [Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N-(2-fluoroetil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

Se uso el compuesto (300 mg, 0,92 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 140 mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13-1,36 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,53-2,61 (1H, m), 2,93 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,30-3,44 (2H, m), 3,61 (1H, dd, J = 11,2, 2,5 Hz), 3,84 (1H, dc, J = 11,0, 2,1 Hz), 4,33-4,80 (2H, m), 7,74 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 191 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 60



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)(metil)carbamoi]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

20 Se usaron el compuesto (400 mg, 1,43 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y (2-metoxietil)metilamina (191 mg, 2,15 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 442 mg (88%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41-1,46 (1H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 2,96 y 3,12 (total 3H, cada uno s), 3,15-3,20 (1H, m), 3,33 y 3,33 (total 3H, cada uno s), 3,48-3,56 (3H, m), 3,70-3,78 (2H, m), 4,04-4,17 (2H, m), 4,67 (1H, s a), 5,05-5,14 (2H, m), 7,30-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 351 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N-(2-metoxietil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

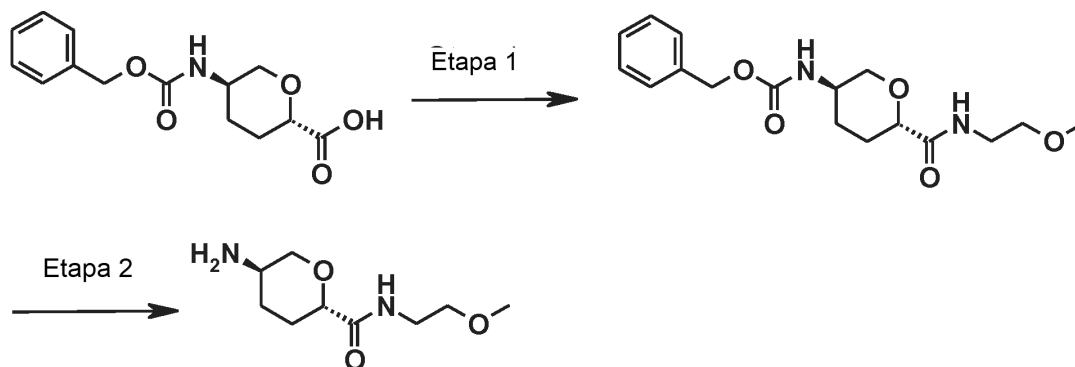
30 Se usó el compuesto (440 mg, 1,26 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 264 mg (97%) del compuesto del título en forma

de un sólido amorfo incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,53-1,73 (3H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,80 y 3,02 (total 3H, cada uno s), 3,05-3,13 (1H, m), 3,21 y 3,25 (total 3H, cada uno s), 3,35-3,41 (3H, m), 3,42-3,67 (2H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 8,10 (2H, s a).

5 EM (IEN) m/z: 217 (M + H) $^+$ .

### Ejemplo de referencia 61



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)carbamoi]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

10 Se usaron el compuesto (600 mg, 2,15 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y 2-metoxietilamina (0,28 ml, 3,23 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 359 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33-1,42 (1H, m), 1,50-1,57 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,25 (1H, dc, J = 13,6, 3,2 Hz), 3,07 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,37 (3H, s), 3,41-3,50 (4H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,17-4,22 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,06-5,14 (2H, m), 6,84 (1H, s a), 7,31-7,39 (5H, m).

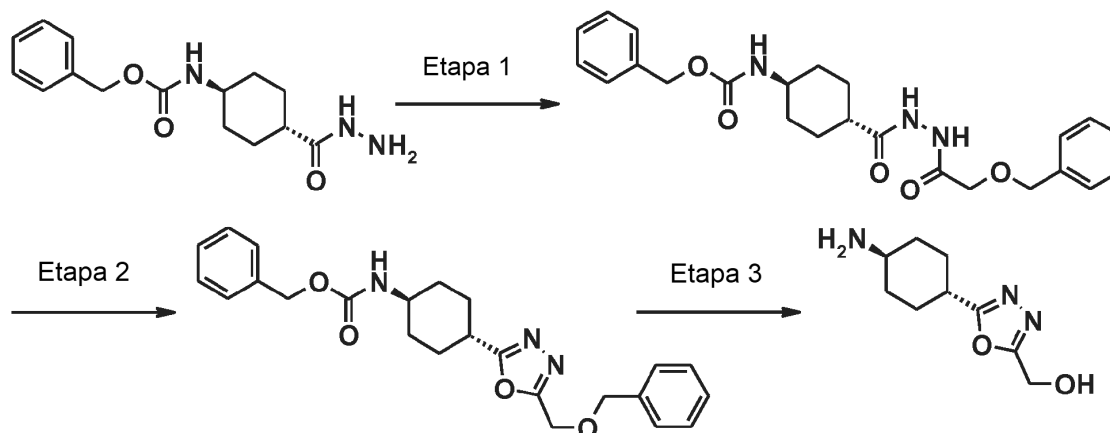
15 EM (IEN) m/z: 337 (M + H) $^+$ .

[Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N-(2-metoxietil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

20 Se usó el compuesto (350 mg, 1,04 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 220 mg (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,12-1,22 (1H, m), 1,24-1,34 (1H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,91 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,16-3,27 (5H, m), 3,32 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 11,4, 2,3 Hz), 3,83 (1H, ddd, J = 11,0, 4,2, 1,8 Hz), 7,46 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 203 (M + H) $^+$ .

### Ejemplo de referencia 62



25 [Etapa 1] [trans-4-({2-[(benciloxi)acetil]hidrazino}-carbonil)ciclohexil]carbamato de bencilo

Se usaron el compuesto (507 mg, 1,74 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 3 y ácido benciloixácético (0,28 ml, 1,92 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 695 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,08-1,21 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 2,06-2,21 (3H, m), 3,39-3,63 (1H, m), 4,10 (2H, s), 4,50-4,70 (3H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,42 (10H, m), 7,94-8,03 (1H, m), 8,80-8,88 (1H, m).

[Etapa 2] (Trans-4-{5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}ciclohexil)carbamato de bencilo

5 Se añadieron hexacloroetano (205 mg, 0,87 mmol), trietilamina (0,29 ml, 2,08 mmol), y el compuesto (152 mg, 0,35 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a una solución en diclorometano (9 ml) de trifenilfosfina (273 mg, 1,04 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)], se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1  $\rightarrow$  1:1 (v/v)] para dar 125 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,33 (2H, m), 1,64-1,82 (2H, m), 2,11-2,23 (4H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 3,50-3,64 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,67 (2H, s), 4,71-4,79 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,28-7,39 (10H, m).

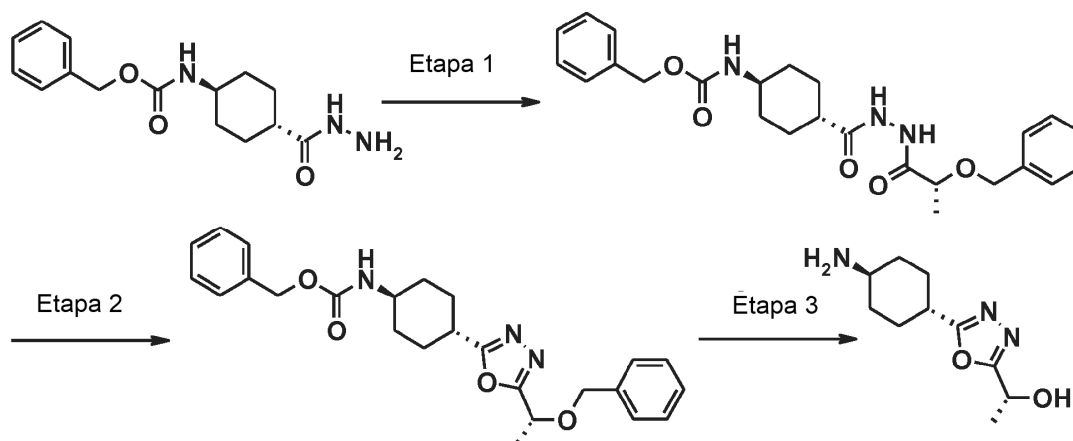
EM (IEN) m/z: 422 (M + H) $^+$ .

[Etapa 3] [5-(trans-4-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metanol

15 Se usó el compuesto (125 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 52 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,22-1,35 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,11-2,22 (2H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 4,71 (2H, s).

## 20 Ejemplo de referencia 63



[Etapa 1] [trans-4-((2-[(2R)-2-(benciloxi)propanoil]-hidrazino)carbonil)ciclohexil]carbamato de bencilo

25 Se usaron el compuesto (504 mg, 1,73 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 3 y ácido (R)-(+)-2-(benciloxi)propiónico (386 mg, 2,08 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 687 mg (88%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,28-1,39 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,50-1,64 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,33-3,46 (1H, m), 4,12 (1H, c, J = 6,4 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,75 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,15 (2H, s), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,41-7,57 (10H, m), 9,86-9,90 (1H, m), 9,92-9,97 (1H, m).

[Etapa 2] (Trans-4-{5-[(1R)-1-(benciloxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}ciclohexil)carbamato de bencilo

30 Se usó el compuesto (687 mg, 1,52 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 62 para dar 606 mg (92%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

35 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,33 (2H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,12-2,25 (4H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 3,51-3,65 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,59-4,69 (1H, m), 4,80 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,10 (2H, s), 7,23-7,43 (10H, m).

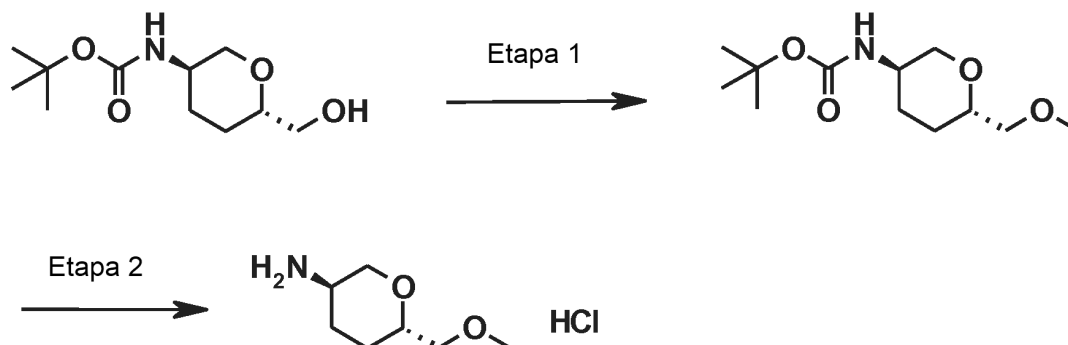
EM (IEN) m/z: 436 (M + H) $^+$ .

[Etapa 3] (1R)-1-[5-(trans-4-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]etanol

40 Se usó el compuesto (606 mg, 1,39 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 288 mg (98%) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,21-1,36 (2H, m), 1,53-1,70 (5H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,11-2,22 (2H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 4,98 (1H, c,  $J = 6,7$  Hz).

#### Ejemplo de referencia 64



#### 5 [Etapa 1] 1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-trideoxi-6-O-metil-D-eritro-hexitol

Se usó el mismo material de partida (500 mg, 2,16 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 23 para dar 433 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

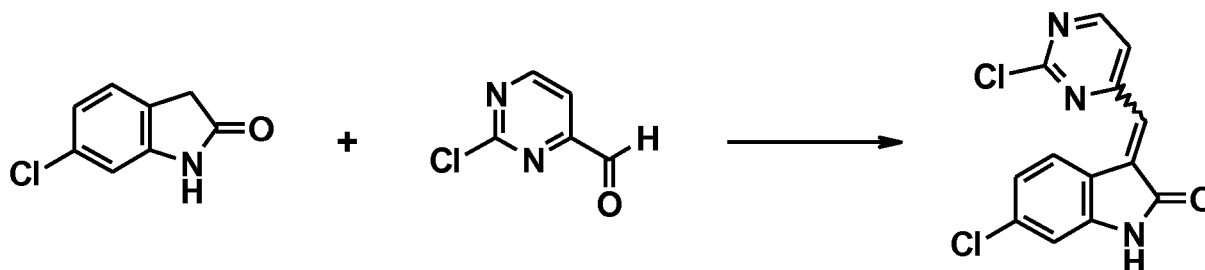
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (1H, ddd,  $J = 24,6, 12,5, 4,0$  Hz), 1,41-1,48 (10H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 3,02 (1H, t,  $J = 10,8$  Hz), 3,34-3,46 (6H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 4,11 (1H, dd,  $J = 11,2, 3,4$  Hz), 4,24 (1H, s a). EM (IEN)  $m/z$ : 268 (M + Na) $^+$ .

#### [Etapa 2] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-trideoxi-6-O-metil-D-eritro-hexitol

Se usó el compuesto (420 mg, 1,71 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 360 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,24-1,35 (1H, m), 1,47-1,56 (1H, m), 1,64-1,69 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,24-3,31 (2H, m), 3,40-3,46 (2H, m), 3,97 (1H, dc,  $J = 10,9, 2,2$  Hz). EM (IEN)  $m/z$ : 146 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 65



20

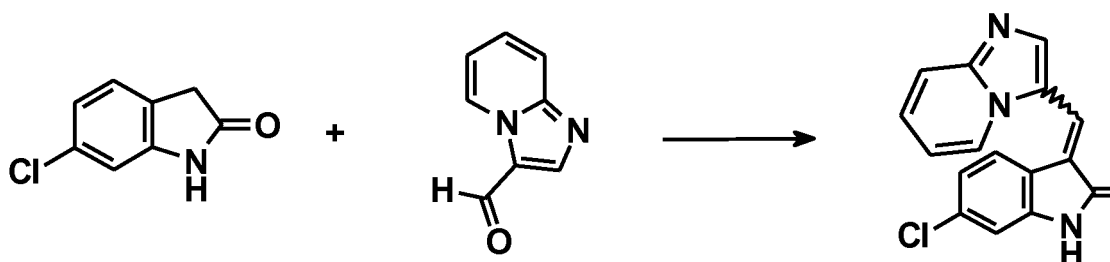
#### 6-cloro-3-[(2-cloropirimidin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 2-cloropirimidina-4-carbaldehído (3,05 g, 21,4 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 5,02 g (80%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo.

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6,92 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,10 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz), 7,52 (1H, s), 8,00 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz), 8,83 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,95 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz), 10,94 (1H, s). EM (EI)  $m/z$ : 291 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 66



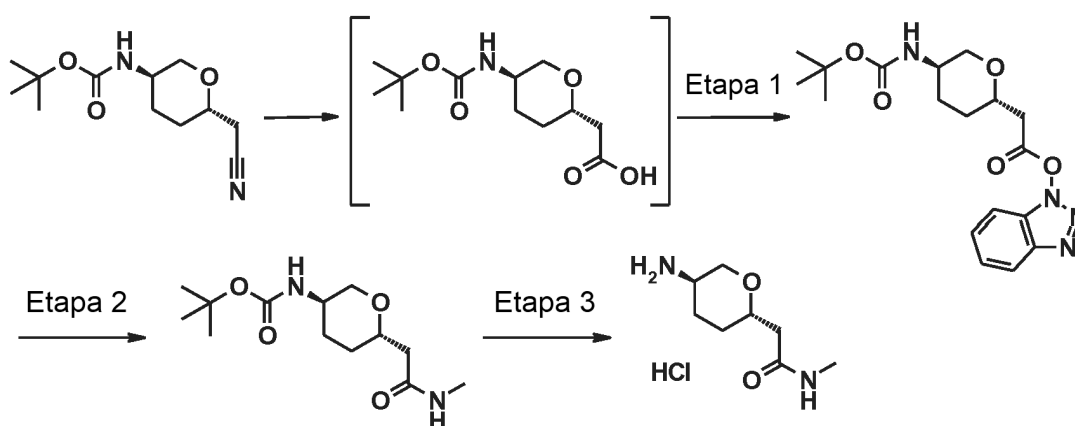


(3E/Z)-6-cloro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetilen)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído (2,67 g, 18,3 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 2,44 g (45%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

5

EM (IEN) m/z: 295 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 67**[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[2-(1H-benzotriazol-1-iloxi)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

- 10 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (40 ml) al compuesto (1,99 g, 8,28 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 49, se añadió ácido sulfúrico concentrado (20 ml) con enfriamiento con hielo y después se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 2 horas. Se añadió hielo (300 g) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y después la mezcla resultante se volvió básica mediante la adición gradual de bicarbonato sódico (84 g). Se diluyó la mezcla de reacción con dioxano (400 ml), se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (11,5 g, 53,0 mmol) con enfriamiento con hielo y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se volvió ácida mediante la adición de ácido cítrico (53 g), seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en cloruro de metileno (20 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (2,24 g, 16,6 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,17 g, 16,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)] para dar 2,27 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 25 EM (FAB) m/z: 377 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] {(3R,6S)-6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

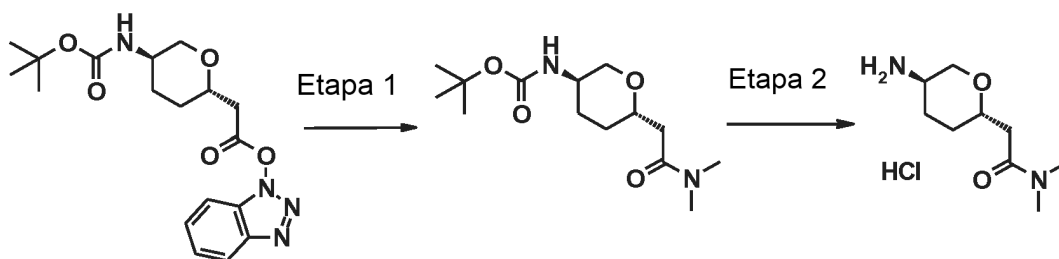
- 30 Se añadió solución de metilamina/tetrahidrofurano (2,0 mol/l, 1 ml) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto (378 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 5:95 (v/v)] para dar 135 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27-1,35 (1H, m), 1,44-1,50 (10H, m), 1,72-1,75 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,36 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,80 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,02 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,58-3,63 (2H, m), 4,07-4,11 (1H, m), 4,28 (1H, s a), 6,22 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 273 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il]-N-metilacetamida

Se usó el compuesto (60 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

### 5 Ejemplo de referencia 68



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[2-(dimetilmetilamino)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-3-il}carbamato de *tert*-butilo

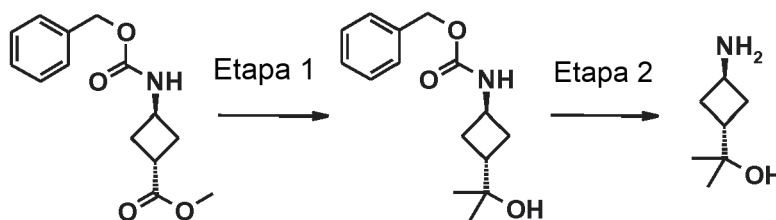
Se usaron el compuesto (385 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 67 y solución acuosa de dimetilamina (40% en peso, 0,25 ml, 2,00 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 67 para dar 168 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,45 (11H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 2,06-2,09 (1H, m), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 5,4 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 15,2, 7,2 Hz), 2,95 (3H, s), 3,00-3,05 (4H, m), 3,59-3,62 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m).  
EM (FAB) m/z: 287 (M + H)<sup>+</sup>.

15 [Etapa 2] 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il]-N,N-dimetilacetamida

Se usó el compuesto (69 mg, 0,24 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

### Ejemplo de referencia 69



20 [Etapa 1] [Trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil]carbamato de bencilo

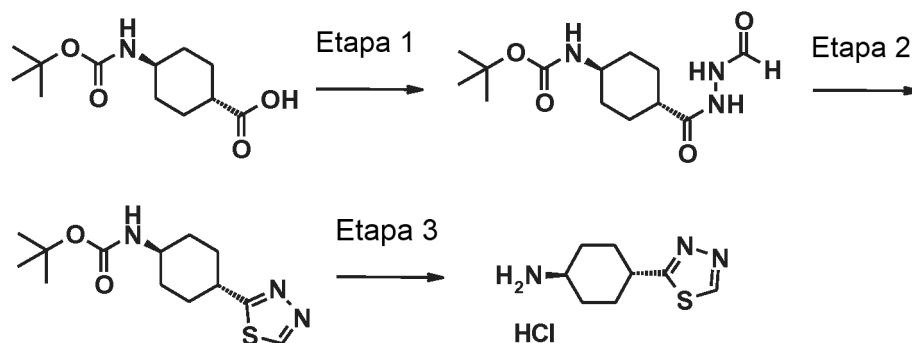
Se usó el mismo material de partida (99 mg, 0,38 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 50 y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 5 para dar 55 mg (55%) del compuesto del título en forma de un aceite.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (6H, s), 1,87-2,01 (2H, m), 2,27-2,41 (4H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 4,94 (1H, s a), 5,09 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).  
EM (IEN) m/z: 264 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 2-(trans-3-aminociclobutil)propan-2-ol

Se usó el compuesto (55 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 24 mg (89%) del compuesto del título en forma de un aceite.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (6H, s), 1,76-1,86 (2H, m), 2,24-2,42 (3H, m), 3,36-3,46 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 70**

[Etapa 1] {Trans-4-[(2-formilhidrazino)carbonil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

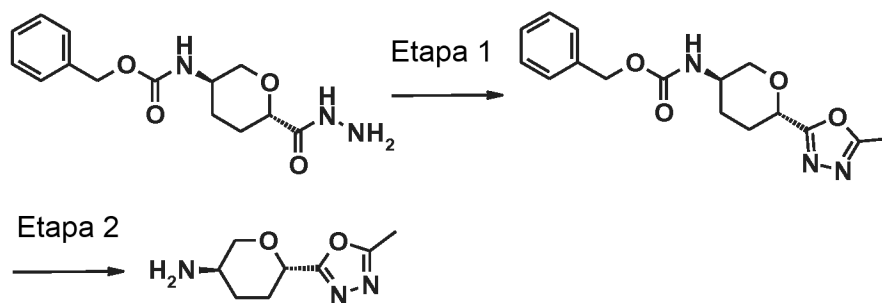
5 Se usaron el mismo material de partida (500 mg, 2,06 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 3 y formohidrazida (123 mg, 2,06 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 4 del ejemplo de referencia 18 para dar 459 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
EM (IEN) m/z: 286 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] [Trans-4-(1,3,4-tiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

10 Se añadió reactivo de Lawesson (651 mg, 1,61 mmol) a una suspensión en tolueno (18 ml) del compuesto (459 mg, 1,61 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1) para dar 225 mg (49%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26-1,37 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,64-1,75 (2H, m), 2,11-2,31 (4H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,44-3,61 (1H, m), 4,40-4,57 (1H, m), 9,04 (1H, s).

[Etapa 3] Clorhidrato de trans-4-(1,3,4-tiazol-2-il)ciclohexanamina

20 Se añadieron ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (2,0 ml) y diclorometano (0,5 ml) al compuesto (51 mg, 0,18 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 46 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,56-1,66 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 2,28-2,35 (2H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 9,38 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 71**

[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(5-metil-1,3,4-oxazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

25 Se usaron el compuesto (401 mg, 1,37 mmol) obtenido en la etapa 4 del ejemplo de referencia 18 y ortoacetato de trimetilo (1,01 ml, 7,94 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 3 para dar 139 mg (30%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48-1,63 (1H, m), 1,99-2,29 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,24-3,36 (1H, m), 3,74-3,90 (1H, m), 4,12-4,23 (1H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 5,02-5,20 (2H, m), 7,29-7,43 (5H, m).

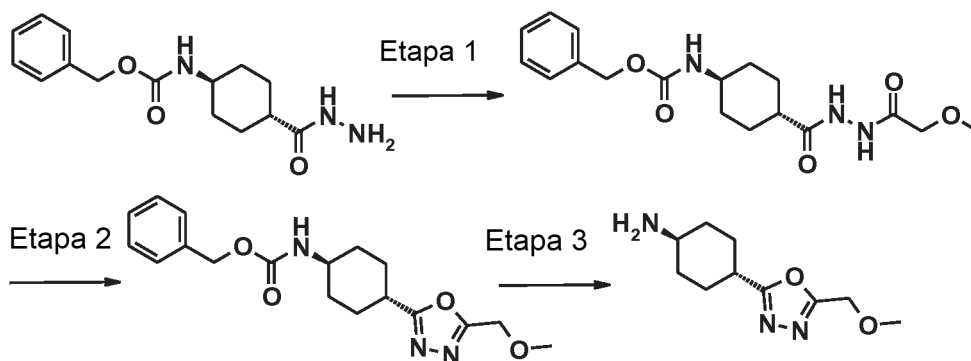
30 [Etapa 2] (3R,6S)-6-(5-metil-1,3,4-oxazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina

Se usó el compuesto (139 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 79 mg (99%) del compuesto del título en forma

de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,40-1,50 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,78-2,86 (1H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 4,59 (1H, dd, J = 11,17, 2,58 Hz).

### Ejemplo de referencia 72



5

[Etapa 1] (Trans-4-[[2-(metoxiacetil)hidrazino]carbonil]ciclohexil)carbamato de bencilo

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (231 mg, 1,71 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (394 mg, 2,05 mmol) a una suspensión en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto (499 mg, 1,71 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 3 y ácido metoxiacético (0,16 ml, 2,05 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó para dar 553 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido.

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,11-1,23 (2H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,00 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,27-7,41 (5H, m), 9,61-9,74 (2H, m).

15

[Etapa 2] {Trans-4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxazol-2-il]ciclohexil}carbamato de bencilo

Se usó el compuesto (199 mg, 0,55 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 62 para dar el compuesto del título en forma de una mezcla con óxido de trifenilfosfina.

[Etapa 3] Trans-4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxazol-2-il]ciclohexanamina

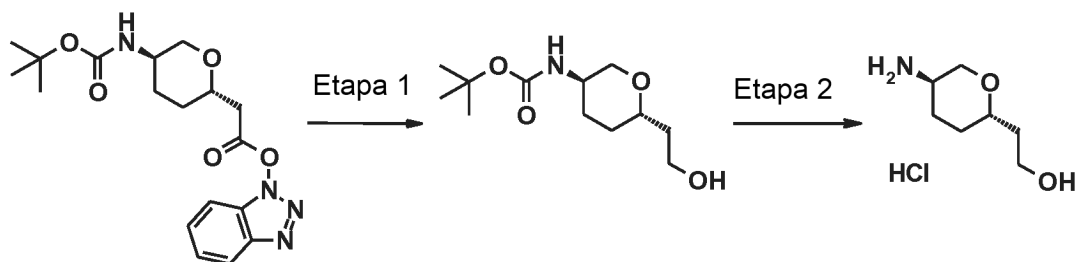
20

Se añadió paladio sobre carbono al 10% (200 mg) a una solución en metanol (8 ml) de la mezcla (399 mg) obtenida en la etapa 2 anterior y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, seguido de extracción con ácido clorhídrico 1 N. Posteriormente, la capa acuosa se volvió básica mediante la adición de solución de hidróxido sódico 1 N, seguido de extracción con cloroformo:metanol [5:1 (v/v)]. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 78 mg (67%) del compuesto del título en forma de un aceite.

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,22-1,36 (2H, m), 1,57-1,71 (2H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,62 (2H, s).

### Ejemplo de referencia 73



30

[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(2-hidroxietyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se añadió el compuesto (106 mg, 0,28 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 67 a una suspensión en tetrahidrofurano (5 ml) de hidruro de litio y aluminio (103 mg, 2,70 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua (0,1 ml) y solución acuosa de

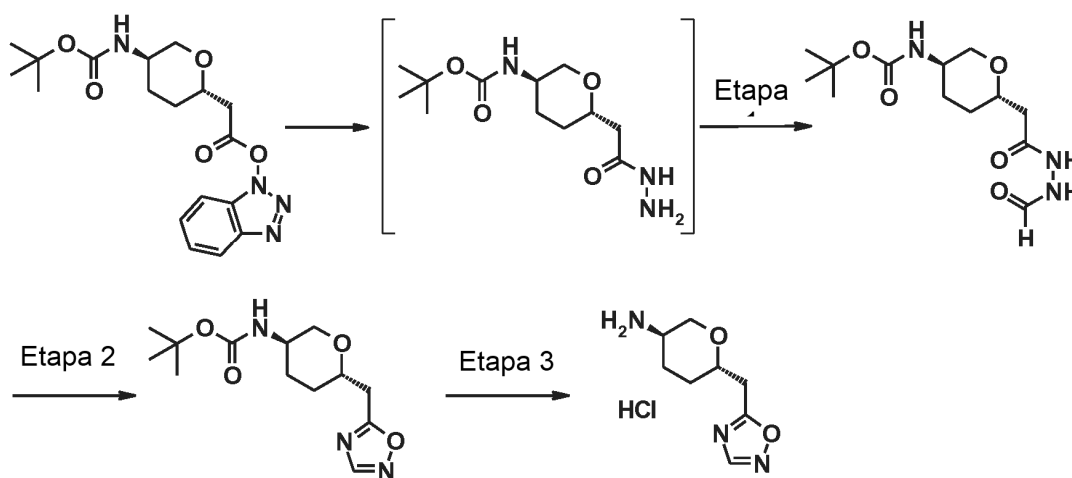
hidróxido sódico 5 N (0,1 ml) en este orden a la mezcla de reacción, se añadió más agua (0,1 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Después de eliminación por filtración a través de celite, se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 10:0 (v/v)] para dar 15 mg (21%) del compuesto del título en forma de un sólido.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24-1,33 (1H, m), 1,44-1,54 (10H, m), 1,68-1,78 (3H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,60 (1H, s a), 3,01 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,43-3,48 (1H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,30 (1H, s a). EM (FAB) m/z: 246 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-yl]etanol

10 Se usó el compuesto (25 mg, 0,10 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

#### Ejemplo de referencia 74



[Etapa 1] {(3R,6S)-6-[2-(2-formilhidrazino)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-3-yl}carbamato de *tert*-butilo

15 Se añadió monohidrato de hidrazina (0,06 ml, 1,2 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto (397 mg, 1,10 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 67 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron ácido fórmico (0,09 ml, 2,40 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (461 mg, 2,40 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo:2-propanol [3:1 (v/v)]. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 90:10 (v/v)] para dar 118 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21-1,41 (11H, m), 1,69-1,72 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,19-2,34 (2H, m), 2,92 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,28-3,33 (1H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,74-3,71 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 9,93 (2H, s).

25 EM (FAB) m/z: 302 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] [(3R,6S)-6-(1,3,4-oxazol-2-ilmetil)tetrahydro-2H-piran-3-yl]carbamato de *tert*-butilo

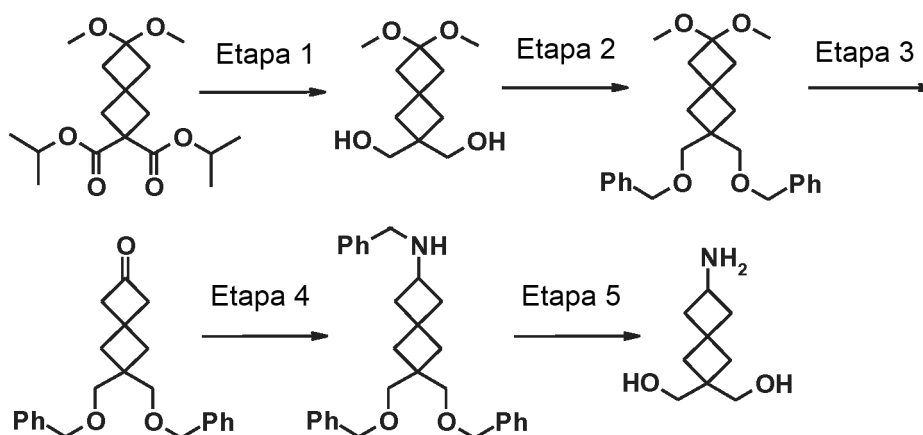
30 Se usó el compuesto (114 mg, 0,38 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 62 para dar 73 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27-1,37 (1H, m), 1,43-1,58 (10H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,98-3,15 (3H, m), 3,61-3,61 (1H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 4,24-4,24 (1H, m), 8,35 (1H, s).

[Etapa 3] (3R,6S)-6-(1,3,4-oxazol-2-ilmetil)tetrahydro-2H-piran-3-amina

35 Se usó el compuesto (73 mg, 0,26 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

## Ejemplo de referencia 75



[Etapa 1] (6,6-dimetoxiespiro[3.3]heptano-2,2-diil)dimetanol

5 Se usó 6,6-dimetoxiespiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (5,60 g, 17,1 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 73 para dar 1,56 g (42%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92 (4H, s), 2,21 (5H, s), 2,36 (2H, s a), 3,12 (6H, s), 3,69 (4H, d, J = 4,6 Hz).

[Etapa 2] 2,2-bis[(benciloxi)metil]-6,6-dimetoxiespiro[3.3]heptano

10 Se añadió hidruro sódico (755 mg, 17,3 mmol) a una solución en dimetilformamida (40 ml)/tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (1,56 g, 7,20 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió bromuro de bencilo (2,06 ml, 17,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 24 horas. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)] para dar 2,25 g (79%) del compuesto del título en forma de un aceite.  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96 (4H, s), 2,12 (4H, s), 3,10 (6H, s), 3,43 (4H, s), 4,51 (4H, s), 7,26-7,32 (10H, m).  
[Etapa 3] 6,6-bis[(benciloxi)metil]espiro[3.3]heptan-2-ona

20 Se usó el compuesto (2,25 g, 5,67 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 21 para dar 1,70 g (86%) del compuesto del título en forma de un aceite.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17 (4H, s), 3,01 (4H, s), 3,47 (4H, s), 4,52 (4H, s), 7,27-7,36 (10H, m).

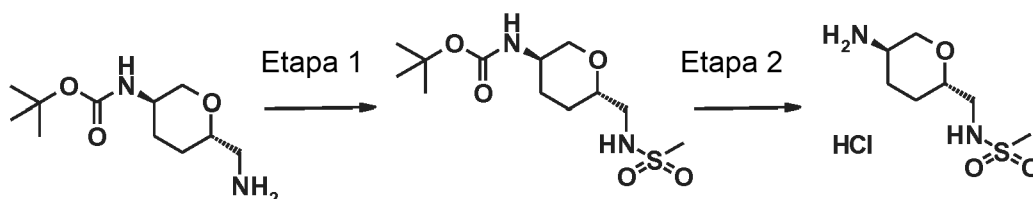
[Etapa 4] N-bencil-6,6-bis[(benciloxi)metil]espiro[3.3]heptan-2-amina

25 Se añadieron bencilamina (1,06 ml, 9,70 mmol) y ácido acético (0,56 ml, 9,70 mmol) a una solución en diclorometano (50 ml) del compuesto (1,70 g, 4,85 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior, se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos con refrigeración con hielo y después se le añadió cianoborohidruro sódico (610 mg, 9,70 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)] para dar 1,27 g (60%) del compuesto del título en forma de un aceite.  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (2H, s a), 1,67-1,69 (2H, m), 1,85 (2H, s), 1,93 (2H, s), 2,23-2,28 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,42 (4H, s), 3,65 (2H, s), 4,50 (4H, s), 7,21-7,38 (15H, m).

[Etapa 5] (6-aminoespiro[3.3]heptano-2,2-diil)dimetanol

35 Se añadió hidróxido de paladio al 20% (254 mg) a una solución en etanol (30 ml) del compuesto (1,27 g, 2,88 mmol) obtenido en la etapa 4 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida para dar 517 mg (99%) del compuesto del título en forma de un aceite.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,62-1,86 (5H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 3,15-3,17 (6H, m), 4,58 (4H, s a)

40

**Ejemplo de referencia 76**

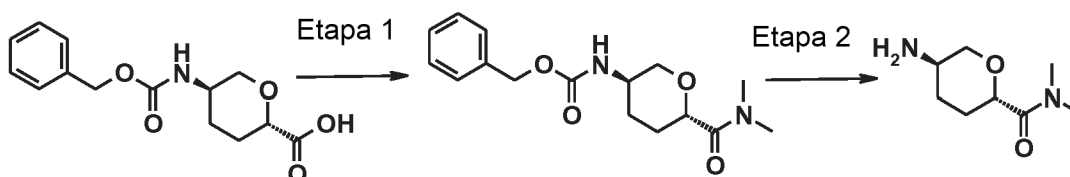
[Etapa 1] 1,5-anhidro-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradesoxi-6-[(metilsulfonyl)amino]-D-eritro-hexitol

5 Se añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,67 mmol) a una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto (101 mg, 0,44 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 24 con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de cloruro de amonio, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice

10 [cloroformo:metanol = 95:5 (v/v)] para dar 105 mg (77%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-1,35 (1H, m), 1,44-1,51 (10H, m), 1,66-1,72 (1H, m), 2,09-2,12 (1H, m), 2,97-3,06 (5H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,58 (1H, s a), 4,06-4,10 (1H, m), 4,25 (1H, s a), 4,67 (1H, s a).  
 EM (FAB) m/z: 309 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-6-[(metilsulfonyl)amino]-D-eritro-hexitol

15 Se usó el compuesto (101 mg, 0,33 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Ejemplo de referencia 77**

[Etapa 1] [(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

20 Se usaron el compuesto (200 mg, 0,72 mmol) obtenido en la etapa 3 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de dimetilamina (88 mg, 1,07 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 72 para dar 177 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido.

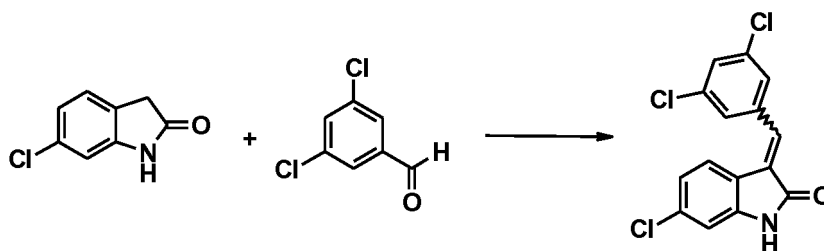
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (1H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,19-2,21 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,15-3,18 (1H, m), 3,72-3,75 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 11,0, 4,3 Hz), 4,64-4,66 (1H, m), 5,09 (2H, s a), 7,30-7,40 (5H, m).  
 EM (IEN) m/z: 307 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (2S,5R)-5-amino-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

30 Se usó el compuesto (177 mg, 0,58 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 3 del ejemplo de referencia 2 para dar 99 mg (99%) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-1,35 (1H, m), 1,75-2,17 (5H, m), 2,93 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m).  
 EM (IEN) m/z: 173 (M + H)<sup>+</sup>.

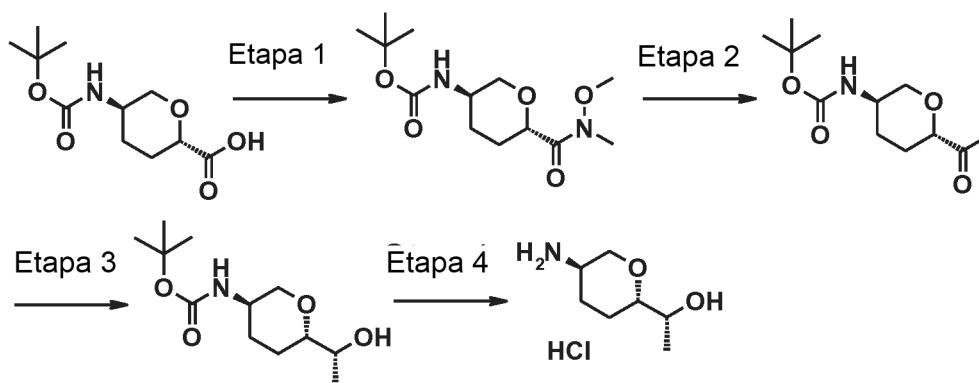
## Ejemplo de referencia 78



(3E/Z)-6-cloro-3-(3,5-diclorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 5 Se usó 3,5-diclorobenzaldehído (3,50 g, 20,0 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 2,60 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,90 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, s), 7,73 (3H, s), 10,83 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 79



- 10 [Etapa 1] {(3R,6S)-6-[metoxi(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (70,0 g, 0,29 mol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (34,0 g, 0,35 mol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del Ejemplo 12 para dar 61,0 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44-1,50 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,77-1,93 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,67-3,72 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,20 (2H, dd, J = 10,4, 3,6 Hz), 4,39 (1H, s a).  
 EM (IEN) m/z: 233 (M-55)+.

[Etapa 2] [(3R,6S)-6-acetiltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

- 20 Se añadió solución de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (3,0 mol/l, 176 ml, 0,53 mol) gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (600 ml) del compuesto (61,0 g, 0,21 mol) obtenido en la etapa 1 anterior con enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla resultante y después se añadió solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] para dar 38 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,40 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,48-1,56 (1H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,20 (3H, s), 3,06 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,61-3,65 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 4,15 (1H, ddd, J = 10,6, 5,0, 2,0 Hz), 4,30 (1H, s a).  
 EM (IEN) m/z: 266 (M + Na)+.

- 30 [Etapa 3] 1,5-anhidro-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,7-tetradesoxi-D-ribo-heptitol

Se suspendió el compuesto (20,0 g, 82,0 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior en 0,1 mol/l de solución de tampón de fosfato (pH 6,4; 200 ml) y se añadieron dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada) (133 mg, 0,20 mmol), formiato amónico (1,26 g, 19,7 mmol), cloruro de magnesio (19 mg, 0,20 mmol) y alcohol isopropílico (10 ml). Posteriormente, se añadió 0,1 mol/l de solución de tampón de fosfato (pH 6,4, 10 ml) del kit Chiralscreen-OH E039 (Daicel Corp.) (1,0 g) gota a gota y después se agitó la mezcla resultante a 30 °C durante 16 horas. Se añadieron

- 35



sulfóxido de dimetilo (8 ml), alcohol isopropílico (2 ml) y 0,1 mol/l de solución de tampón de fosfato (20 ml) a la mezcla de reacción, después se añadió ácido fórmico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a de 6,2 a 6,4 y se agitó la mezcla resultante a 37 °C durante 8 horas. Después de la extracción con acetato de etilo, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite, se lavó el filtrado con salmuera dos veces y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. se purificó el residuo obtenido por

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500

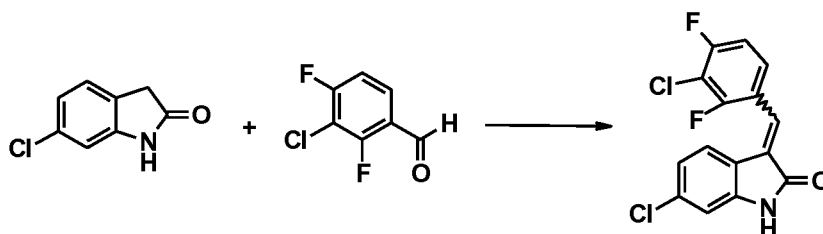
se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 (v/v)] para dar 17,9 g (89%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,26 (1H, ddd, J = 24,7, 12,4, 4,1 Hz), 1,44 (9H, s), 1,50-1,60 (1H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 3,02 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,14-3,19 (1H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,11 (1H, dc, J = 10,6, 2,3 Hz), 4,21-4,26 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 268 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 4] Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,7-tetradeso-D-ribo-heptitol

Se usó el compuesto (17,5 g, 71,0 mmol) obtenido en la etapa 3 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 12,6 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21-1,33 (1H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,91-2,95 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,24 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,40-3,45 (1H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 4,63 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 146 (M + H)<sup>+</sup>.

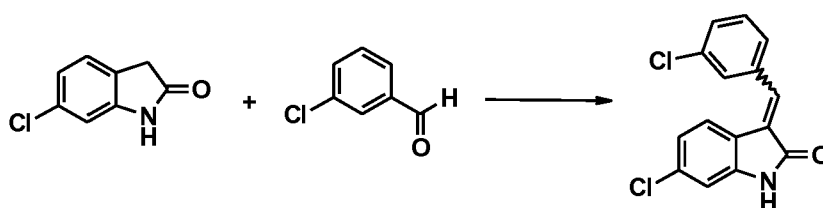
#### 20 Ejemplo de referencia 80



(3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2,4-difluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 3-cloro-2,4-difluorobenzaldehído (4,90 g, 44,9 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 8,03 g (56%) del compuesto del título en forma de un sólido. EM (APCI) m/z: 326 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo de referencia 81



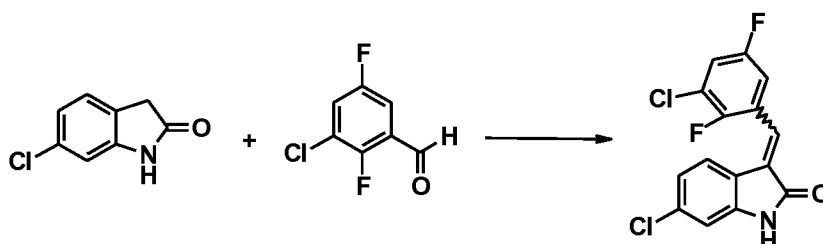
(3E/Z)-6-cloro-3-(3-clorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,67 g, 10,0 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 760 mg (26%) del compuesto del título en forma de un sólido.

30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,90 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,56 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,65-7,69 (1H, m), 7,74 (1H, s), 10,82 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia 82

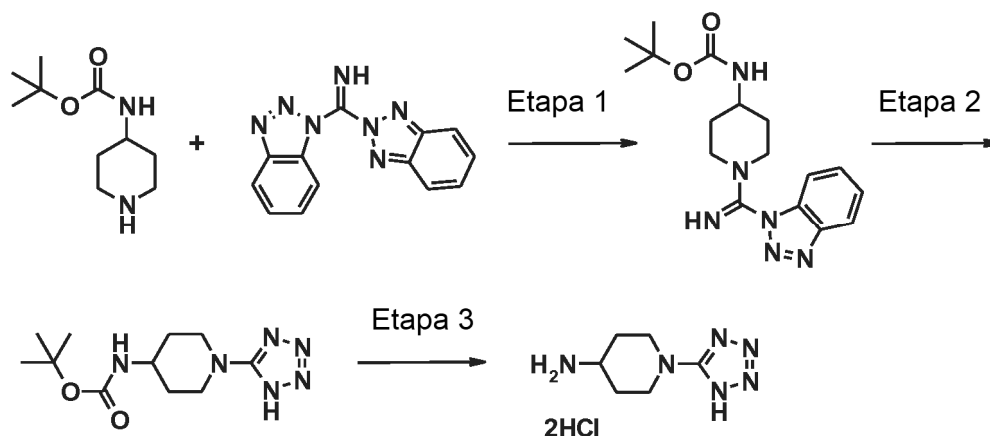


## (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2,5-difluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se usó 3-cloro-2,5-difluorobenzaldehído (6,00 g, 22,0 mmol) como material de partida y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 2,46 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,87-7,10 (2H, m), 7,14-9,17 (4H, m), 10,89-10,96 (1H, m).

## 5 Ejemplo de referencia 83



[Etapa 1] {1-[1H-benzotriazol-1-il(imino)metil]piperidin-4-il}carbamato de *terc*-butilo

Se añadió una solución en diclorometano (50 ml) de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (7,50 g, 37,9 mmol) gota a gota a una solución en diclorometano (150 ml) de 1-(1H-benzotriazol-1-il)-1-(2H-benzotriazol-2-il)metanamina (J. Org. Chem. 2000, 65, 8080; y J. Org. Chem. 2003, 68, 4941) (10,0 g, 37,9 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió solución acuosa de carbonato sódico al 10% a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano.

Se lavó la capa orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 10,6 g (81%) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,57-1,62 (2H, m), 2,04 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,05-3,12 (2H, m), 3,71 (3H, d, J = 13,3 Hz), 4,53 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,71 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[Etapa 2] [1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo

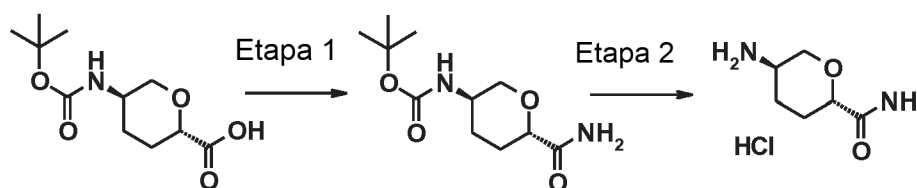
Se añadieron azida sódica (2,00 g, 30,7 mmol) y ácido acético (1,70 ml, 30,7 mmol) a una solución en cloroformo (300 ml) del compuesto (10,6 g, 30,7 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 25 horas. Se retiró el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 30:1 → 10:1 (v/v)] para dar 8,20 g (94%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,56-1,44 (11H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 3,21-3,14 (2H, m), 3,57 (1H, s), 3,84-3,81 (2H, m). [Etapa 3] Clorhidrato de 1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-amina

Se usó el compuesto (8,20 g, 28,6 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 6,90 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,57 (2H, ddd, J = 24,2, 12,3, 4,0 Hz), 1,98 (2H, d, J = 10,1 Hz), 3,09 (2H, td, J = 12,8, 2,0 Hz), 3,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 3,93 (2H, d, J = 13,3 Hz), 8,30 (3H, s).

## Ejemplo de referencia 84



[Etapa 1] [(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

Se usaron el mismo material de partida (2,54 g, 10,3 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 18 y cloruro de amonio (1,07 g, 20,0 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en la etapa 2 del ejemplo 12 para dar 1,83 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido.

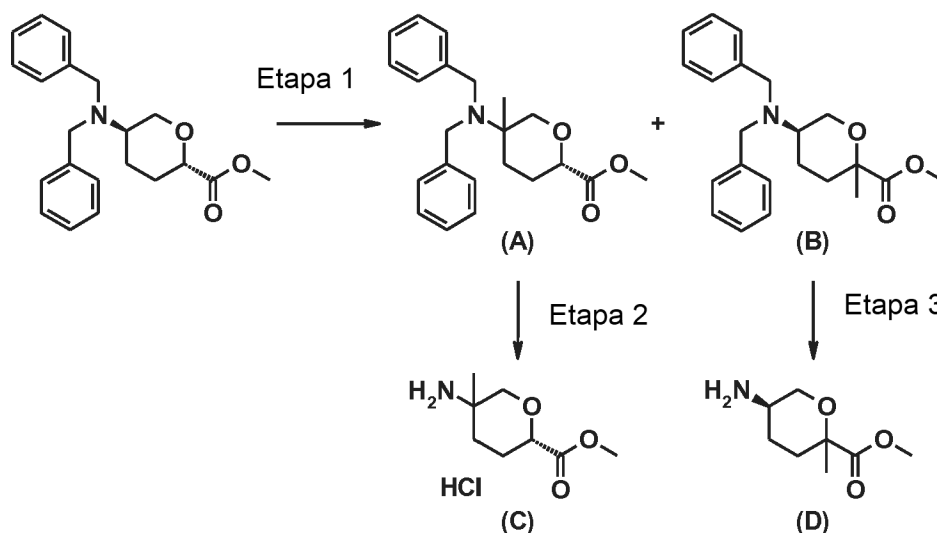
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (1H, ddd, J = 24,7, 12,7, 3,9 Hz), 1,44 (9H, s), 1,53-1,63 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,23 (1H, dc, J = 13,6, 3,3 Hz), 3,06 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,58-3,67 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,14-4,20 (1H, m), 4,29 (1H, s a), 5,37 (1H, s a), 6,47 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 267 (M + Na)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de (2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

10 Se usó el compuesto (1,82 g, 7,45 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior como material de partida y se trató del mismo modo que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2 para dar 1,31 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,39-1,48 (1H, m), 1,57 (1H, ddd, J = 23,8, 12,5, 3,9 Hz), 1,95-2,01 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,67 (1H, dd, J = 11,1, 2,6 Hz), 4,03-4,08 (1H, m), 7,12 (2H, s), 7,20 (2H, s). EM (IEN) m/z: 145 (M + H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo de referencia 85



[Etapa 1] 2,6-anhidro-3,4,5-trideoxi-5-(dibencilamino)-5-metil-L-glicero-hexonato de metilo (A) y 2,6-anhidro-3,4,5-trideoxi-5-(dibencilamino)-2-metil-L-glicero-hexonato de metilo (B)

20 Se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de litio/tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 37 ml, 37,0 mmol) gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (70 ml) del mismo material de partida (6,20 g, 18,0 mmol) que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 5 y triamida de ácido hexametilfosfórico (6,40 ml, 36,0 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a -78°C otra vez, se añadió yoduro de metilo (5,6 ml, 90,0 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 93:7 (v/v)] para dar una mezcla de los compuestos A y B. La mezcla obtenida se fraccionó y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 90:10 (v/v)] para dar 1,10 g (17%) del compuesto del título A en forma de un aceite. Se fraccionó el residuo y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 90:10 (v/v)] para dar 299 mg (5%) del compuesto del título B en forma de un aceite.

Compuesto A:

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,36-1,55 (2H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,36 (1H, dt, J = 13,1, 3,2 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 3,56 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,58 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,65 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,87 (1H, dc, J = 11,4, 2,2 Hz), 7,19-7,36 (10H, m).  
EM (IEN) m/z: 354 (M + H)<sup>+</sup>.

Compuesto B:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (3H, s), 1,76-1,92 (4H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,67 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,73 (3H,

s), 3,73-3,78 (3H, m), 3,86 (1H, dd, J = 11,8, 5,0 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,26-7,35 (8H, m).  
EM (IEN) m/z: 354 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] Clorhidrato de 5-amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-metil-L-glicero-hexonato de metilo (C)

5 Se añadieron solución de ácido clorhídrico 4 N /dioxano (2 ml) y paladio sobre carbono al 10% (200 mg) a una solución en metanol (20 ml) del compuesto A (1,10 g, 3,11 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno. Se añadió más hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (200 mg) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida para dar 703 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido.

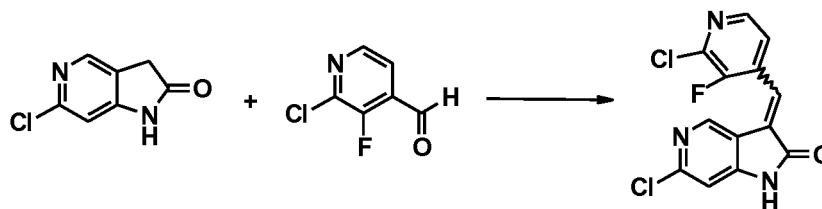
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,27 (3H, s), 1,39-1,54 (2H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,41 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,69 (3H, s), 3,83-3,89 (1H, m), 8,17 (2H, s a).  
EM (IEN) m/z: 174 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] 5-amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-2-metil-L-glicero-hexonato de metilo (D)

15 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (200 mg) a una solución en metanol (6 ml) del compuesto B (295 mg, 0,83 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración a través de celite y después se concentró el filtrado a presión reducida para dar 119 mg (83%) del compuesto del título en forma de un aceite.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29 (3H, s), 1,55-1,66 (2H, m), 1,73-1,80 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,84-2,87 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J = 12,4, 2,7 Hz), 3,65 (3H, s).  
EM (IEN) m/z: 174 (M + H)<sup>+</sup>.

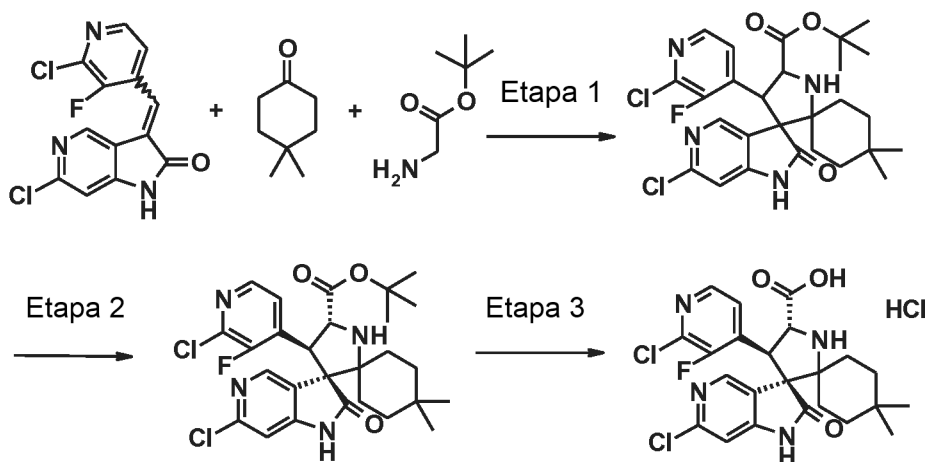
#### Ejemplo de referencia 86



(3E/2)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]pirrolidin-2-ona

25 Se usaron 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]pirrolidin-2-ona (7,00 g, 41,5 mmol) y monohidrato de 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (7,37 g, 41,5 mmol) como materiales de partida y se trataron del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1 para dar 5,17 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,00 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 4,6 Hz), 11,47 (1H, s a).  
EM (IEN) m/z: 310 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo de referencia 87



[Etapa 1] 6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-

1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina-7',3"-pirrolo[3,2-c]piridina]-1',2"(1"H)-diona

Se añadieron trietilamina (0,50 ml, 3,56 mmol) y tamices moleculares 4 A (polvo) (1,34 g) a una solución en tolueno (30 ml) de éster de *terc* butilo de glicina (467 mg, 3,56 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (449 mg, 3,56 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 1,5 horas. Se añadió el compuesto (1,00 g, 3,23 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 86 a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 3 horas. Se añadieron más éster de *terc* butilo de glicina (106 mg, 0,81 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (102 mg, 0,81 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento, se retiró el material insoluble por filtración a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100 (v/v)] para dar 613 mg (35%) de la mezcla del título en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 549 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 2] (3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difeníl-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina-7',3"-pirrolo[3,2-c]piridina]-1',2"(1"H)-diona

La mezcla de isómeros (480 mg) obtenida en la etapa 1 anterior se fraccionó y se purificó por cromatografía líquida en columna quiral [condiciones de fraccionamiento: CHIRALPAK IA, n-hexano:tetrahidrofurano:etanol = 85:15:5 (v/v)] para dar 187 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,70 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,87 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,20 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 12,8, 2,7 Hz), 3,70 (1H, s), 3,81 (1H, c, J = 9,2 Hz), 3,93 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,47 (2H, s), 4,54-4,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,16-7,21 (1H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,44-7,48 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 549 (M + H)<sup>+</sup>.

[Etapa 3] Clorhidrato de ácido 6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxílico

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,12 ml, 13,7 mmol) al compuesto (150 mg, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 137 mg (94%) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,79 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,39-1,66 (4H, m), 1,87-2,12 (3H, m), 2,50 (1H, dd, J = 14,2, 3,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,67 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 493 (M + H)<sup>+</sup>.

### [Ejemplos de preparación]

#### (Ejemplo de preparación 1) Polvos

Para obtener un polvo pueden mezclarse, utilizando un mezclador, 5 g del compuesto del Ejemplo 1, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz.

#### 35 (Ejemplo de Preparación 2) Gránulos

Se mezclan 5 g del compuesto del Ejemplo 5, 895 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, después se añaden 300 g de solución de hidroxipropilcelulosa acuosa al 10% y la mezcla resultante se amasa. Usando un granulador de extrusión este producto puede granularse y secarse para obtener gránulos.

#### (Ejemplo de Preparación 3) Comprimidos

40 Para obtener comprimidos, 5 g del compuesto del Ejemplo 12, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio pueden mezclarse, utilizando un mezclador, y después comprimirse en una tableteadora.

#### (Ejemplo de ensayo 1, análisis de unión de Mdm2/p53)

45 Usando una solución de tampón de proteínas (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, BSA al 0,1%), se preparó una dilución de proteínas que contenía 6,25 nM de cada una de las proteínas His-p53 (proteína de fusión de una proteína parcial p53 que tiene los aminoácidos de p53 en las posiciones 1 a 132, con una proteína histidina) y GST-Mdm2 (proteína de fusión de una proteína parcial Mdm2, que tiene los aminoácidos de Mdm2 en las posiciones 25 a 108 con el resto de leucina 33 sustituido por ácido glutámico, con glutatión transferasa). Esta dilución de proteínas se añadió en una cantidad de 8 µl/pocillo a una placa de 384 pocillos (NBC de bajo volumen de 384 pocillos, Corning Inc., catálogo N°: 3676).

A continuación, un compuesto de ensayo se diluyó con DMSO para producir una solución de tampón de proteínas que contenía una dilución al 10%, y esta solución de tampón se añadió a la placa en una cantidad de 4 µl/pocillo.

Posteriormente, usando una solución de tampón de dilución de anticuerpos (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM,

BSA al 0,1%, KF 0,5 M), se preparó una solución que contenía un anticuerpo contra His marcado con XL665 (anticuerpo monoclonal HTRF contra 6HIS marcado con XL665 (catálogo N°: 61HISXLB), Schering/Cisbio Bioassays) y un anticuerpo contra GST marcado con europio (Eu) (anticuerpo monoclonal HTRF contra GST marcado con criptato de europio, Schering/Cisbio Bioassays, catálogo N°: 61GSTKLB) a concentraciones de 2,5 µg/ml y 0,325 µg/ml, respectivamente. Estas diluciones se añadieron en una cantidad de 8 µl/pocillo (volumen total de la solución de reacción: 20 µl/pocillo). A continuación, la placa se dejó a 25 °C durante 1 hora.

La fluorescencia resuelta en el tiempo a 620 y 665 nm se midió a una longitud de onda de excitación de 320 nm usando un lector de placa (ARVOsx, PerkinElmer Co., Ltd. o PHERAstar, BMG LABTECH). La relación (R) se calculó usando los valores medidos (UFR (unidad de fluorescencia relativa) 620 nm y UFR 665 nm) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$R = (UFR\ 665\ \text{nm} - BI - C \times UFR\ 620\ \text{nm}) / UFR\ 620\ \text{nm}$$

BI: valor medido a 665 nm de solución de reacción (solo de cada solución tampón) no complementada con cada proteína, el compuesto y los anticuerpos

$$C\ (\text{factor de corrección}) = (A - BI) / D$$

A y D: cada valor medido a 665 nm y 620 nm de solución de reacción complementada solo con solución de anticuerpo contra GST marcado con Eu.

El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con His-p53, GST-Mdm2, el compuesto de ensayo y cada anticuerpo, se definió como R (muestra). El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con His-p53, GST-Mdm2 y cada anticuerpo, pero sin el compuesto de ensayo, se definió como R (control). El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con GST-Mdm2, el compuesto de ensayo y cada anticuerpo, pero sin His-p53, se definió como R (fondo). T/C se calculó a partir de la fórmula que se muestra a continuación. Para la unión de Mdm2/p53 se calculó un valor de  $CI_{50}$  mediante un ajuste sigmoideo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

$$T/C = (R\ (\text{muestra}) - R\ (\text{fondo})) / (R\ (\text{control}) - R\ (\text{fondo}))$$

El valor de  $CI_{50}$  del compuesto de cada Ejemplo fue el siguiente:

0,001 ≤  $CI_{50}$  (µM) < 0,05: Ejemplos N° 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 44, 46, 48, 49, 53, 55, 56, 57, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 89, 90, 92, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 134, 136, 139, 141, 142, 144, 146, 148, 150, 151, 152, 153, 156, 158, 167, 172, 174, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193.

0,05 ≤  $CI_{50}$  (µM) < 0,1: Ejemplos N° 1, 2, 5, 10, 15, 17, 18, 19, 22, 24, 26, 31, 32, 35, 37, 39, 45, 47, 50, 51, 52, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 73, 74, 79, 80, 84, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 98, 112, 121, 123, 131, 132, 133, 137, 138, 140, 143, 145, 147, 149, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 183, 184, 190.

0,1 ≤  $CI_{50}$  (µM) < 0,5: Ejemplos N° 4, 14, 43, 135, 164, 168.

### (Ejemplo de ensayo 2, análisis de inhibición de crecimiento celular)

Se realizó un análisis de inhibición de crecimiento celular utilizando la línea celular NCI-H460 derivada de cáncer de pulmón humano que tiene p53 de tipo silvestre.

Las células NCI-H460 se suspendieron en un medio (medio RPMI1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %) y la suspensión se inoculó en una cantidad de 500 células/150 µl/pocillo en una placa multipocillo de 96 pocillos. Se disolvió un compuesto de ensayo en DMSO y esta solución se diluyó con medio para preparar una solución de muestra (concentración de DMSO: 1 % o inferior). El día después de la inoculación, se añadió medio no complementado con el compuesto de ensayo o la solución de muestra en una cantidad de 50 µl/pocillo. El análisis de MTT se realizó inmediatamente después de que el medio se añadiera en una cantidad de 50 µl el día siguiente de la inoculación de las células, y después de que la solución de muestra o el medio se añadiera a las células seguido de cultivo a 37 °C durante 3 días en una atmósfera con CO<sub>2</sub> al 5 %. El análisis de MTT se realizó como se muestra a continuación.

Se preparó una solución de 5 mg/ml de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro, Sigma-Aldrich Co., M-2128) usando una solución de tampón fosfato (solución salina de Dulbecco tamponada con fosfato). Esta solución de MTT se añadió en una cantidad de 20 µl/pocillo. A continuación, la placa se cultivó a 37 °C durante 4 horas en una atmósfera con CO<sub>2</sub> al 5 %. La placa se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos y después el sobrenadante del cultivo se eliminó por aspiración usando un dispensador. Para disolver el formazán generado se añadió DMSO en una cantidad de 150 µl/pocillo.

La placa se agitó con un mezclador de placa para revelar el color de manera uniforme en cada pocillo. La absorbancia de cada pocillo se midió a una DO 540 nm y referencia 660 nm utilizando un lector de placa (SpectraMax PLUS384, Molecular Devices, CA, USA).

- 5 El valor de DO medido el día de la adición de la solución de muestra se definió como S. El valor de DO medido tres días después de la adición de la solución de muestra se definió como T. El valor de DO medido tres días después de la adición de la dilución de DMSO se definió como C. Se determinó la relación T/C (%) en cada concentración de acuerdo con la fórmula de cálculo mostrada a continuación para preparar una curva de respuesta a la dosis, a partir de la cual se calculó la concentración de inhibición de crecimiento del 50 % (valor IC<sub>50</sub>). T/C (%) = (T-S) / (C-S) × 100

$$T/C \text{ (\%)} = (T-S) / (C-S) \times 100$$

- 10 los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos de los Ejemplos sometidos a este ensayo fueron los siguientes:

IC<sub>50</sub> (μM) < 0,1: Ejemplos N°. 20, 31, 35, 70, 99, 100, 110, 113, 116, 156, 160, 182.

0,1 ≤ IC<sub>50</sub> (μM) < 0,5: Ejemplos N°. 1,8, 13, 16, 17, 18, 23, 24, 32, 34, 38, 51, 57, 67, 69, 77, 88, 90, 93, 94, 96, 97, 107, 109, 111, 112, 115, 117, 154, 161, 162, 183, 184, 185, 188, 191.

o IC<sub>50</sub> (μM) < 1,0: Ejemplos N°. 3, 7, 11, 14, 25, 26, 40, 47, 53, 54, 108, 114.

- 15 1,0 ≤ CI<sub>50</sub> (μM) < 5,0: Ejemplos N°. 2, 4, 5, 6, 28, 29, 30, 164, 179, 180, 186.

5,0 < IC<sub>50</sub> (μM): Ejemplo N°. 174

#### (Ejemplo de ensayo 3, ensayo de actividad antitumoral)

- 20 Una línea celular de osteosarcoma humano SJSA-1 o SJSA-1-RE (células en las que se incorpora un gen indicador de p53 en SJSA-1) se trasplantó por vía subcutánea a ratones macho atímicos (BALB/C-nu/nu SLC, Japón SLC, Inc.). En el momento en el que el tamaño tumoral alcanza aproximadamente 100 a 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividen en grupos (6 ratones/grupo). Un compuesto de ensayo se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral dos veces al día (dvd) a una dosis de 50 mg/kg, una vez al día (uvd) a una dosis de 50 mg/kg, o una vez al día (uvd) a una dosis de 25 mg/kg durante 4 días consecutivos. Después de un descanso farmacológico de 2 días, los ratones se diseccionaron, los tumores se extirparon y después se pesaron.

- 25 El efecto antitumoral (RI (%)) se calculó según la siguiente fórmula:

$$RI \text{ (\%)} = [1 - (\text{peso tumoral medio del grupo administrado con compuesto} / \text{peso tumoral medio del grupo control no tratado})] \times 100.$$

#### (Ejemplo de ensayo 4, ensayo de estabilidad metabólica)

- 30 Se añadieron 100 μl de solución de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) que contenía compuesto de ensayo 3 μM a 100 μl de solución de reacción que contenía solución de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4), glucosa 6-fosfato 30 mM, MgCl<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O 10 mM, 3 unidades/ml de glucosa 6-fosfato 1-deshidrogenasa, y de 0,3 a 1,5 mgP/ml de microsomas hepáticos humanos y la mezcla se incubó a 37 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadieron 70 μl de solución de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) que contenía NADP<sup>+</sup> 3 mM y la mezcla se incubó adicionalmente a 37 °C durante 30 minutos para llevar a cabo un ensayo de metabolismo microsomal. El compuesto se cuantificó mediante el procedimiento estándar interno usando un espectrómetro de masas cuadrupolar conectado a un aparato de cromatografía líquida de alta resolución. La estabilidad metabólica (porcentaje residual del compuesto: % de EM) se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula:

- 40 (%) de EM (humana) = (relación de área de pico del compuesto de ensayo después de la adición de NADP<sup>+</sup> e incubación durante 30 minutos) / (relación de área de pico del compuesto de ensayo antes de la adición de NADP<sup>+</sup>) × 100.

(relación de área de pico: área de pico del compuesto de ensayo dividido entre el de la sustancia patrón interna)

- 45 De los compuestos de los ejemplos sometidos a este ensayo, los siguientes compuestos presentaron un % de EM de 30 o superior: 70 ≤ % EM ≤ 100:

## ES 2 666 870 T3

Ejemplos N°: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 51, 53, 54, 56, 57, 60, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 76, 77, 79, 84, 85, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 98, 103, 106, 107, 108, 109, 110, 122, 123, 124, 125, 126, 149, 151, 156, 157, 158, 159, 163, 164, 165.

$50 \leq \% \text{ EM} < 70$ : Ejemplos N°. 5, 32, 35, 37, 47, 48, 55, 59, 68, 71, 99, 128, 155.

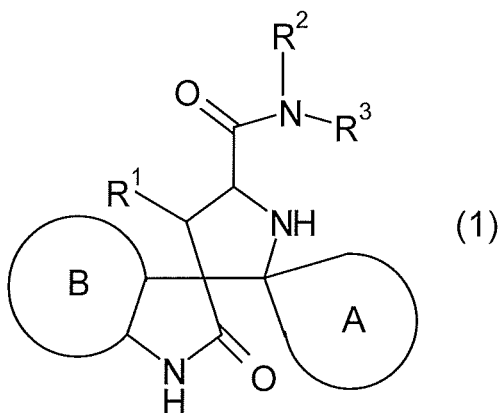
5

$30 \leq \% \text{ EM} < 50$ : Ejemplos N°. 7, 19, 26, 52, 62, 66, 100, 101, 127, 153.



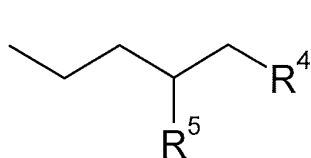
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo:

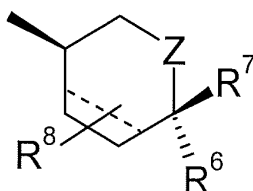


en la que

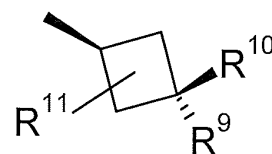
- 5 el anillo A representa un anillo hidrocarburo saturado espiroenlazado de 4 a 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1, o un anillo heterocíclico saturado espiroenlazado de 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1;
- 10 el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2, un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2 o un anillo de pirimidina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2;
- R<sup>1</sup> representa un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3 o un grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3;
- 15 R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno; y
- R<sup>3</sup> representa un grupo representado por las siguientes fórmulas generales (2), (3) o (4):



(2)



(3)



(4)

en el que, en la fórmula (2),

- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa cada uno independientemente un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos de carbono a los que los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos respectivamente pueden formar un anillo hidrocarburo saturado de 4 a 6 miembros;
- 25 en la fórmula (3), la línea discontinua en la estructura del anillo indica que el enlace puede ser un doble enlace, R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o -NR'R'', en el que
- 30 cada uno de R' y R'' representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que R' y R'' están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxilo,
- 35 R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

$R^6$  y  $R^7$  juntos pueden formar un anillo hidrocarburo de 4 a 6 miembros espiroenlazado o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno,

$R^8$  está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  y

$Z$  representa  $CH_2$ ,  $NH$  o un átomo de oxígeno; y en la fórmula (4),

$R^9$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o  $-NR'R''$ , en el que

cada uno de  $R'$  y  $R''$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo de nitrógeno al que  $R'$  y  $R''$  están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxilo,

$R^{10}$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

$R^9$  y  $R^{10}$  pueden formar juntos un anillo hidrocarburo espiroenlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiroenlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno y

$R^{11}$  está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ :

Grupo 1: un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  y un grupo ciano,

Grupo 2: un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ ,

Grupo 3: un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-COOR'$  y  $-CONHR'$ , en el que

cada uno de  $R'$  y  $R''$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo de nitrógeno al que  $R'$  y  $R''$  están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxilo,

Grupo 4: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbamoilo, un grupo morfolino, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  y  $-NR'R''$ , en el que

cada uno de  $R'$  y  $R''$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo oxo, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_4$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno o de uno a tres grupos hidroxilo o un átomo de hidrógeno o  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo de nitrógeno al que  $R'$  y  $R''$  están unidos puede formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxilo y

Grupo 5: un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, de uno a tres grupos hidroxilo o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  y un grupo tetrahidropirano.

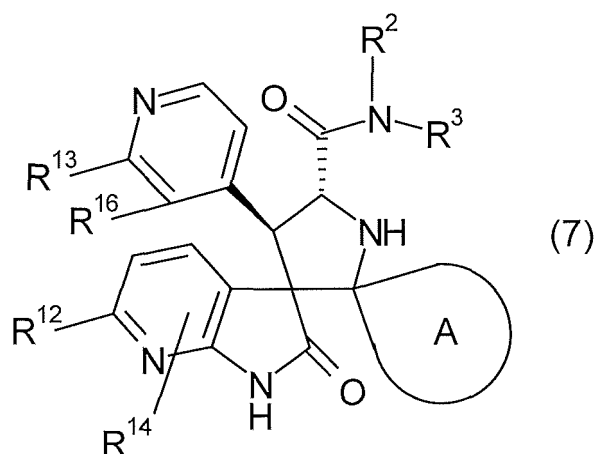
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes unidos a la posición 5 o 6 seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B representa un anillo de piridina que puede tener un sustituyente unido a la posición 6 seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo fenilo que puede tener un átomo de cloro unido a la posición 3 o un átomo de cloro y un átomo de flúor unidos respectivamente a las posiciones 3 y 2.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^1$  representa un grupo piridilo que puede tener un átomo de cloro unido a la posición 2 o un átomo de cloro y un átomo de flúor unidos respectivamente a las posiciones 2 y 3.

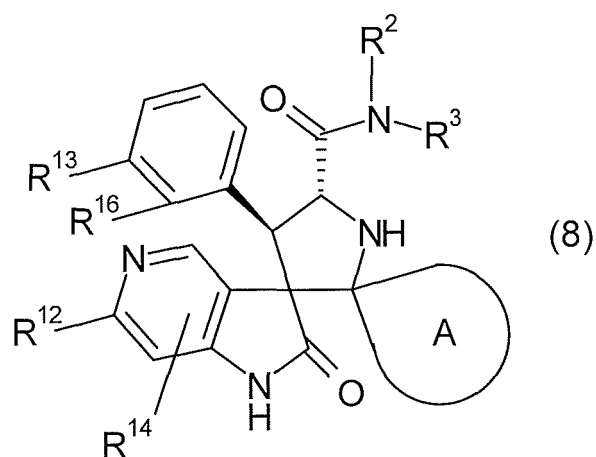
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula general (7) o una sal del mismo:



en la que

- 5 el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en la reivindicación 1; R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y R<sup>14</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano.

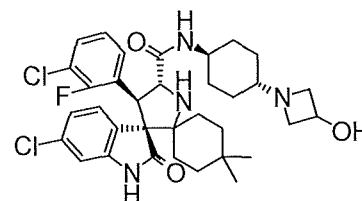
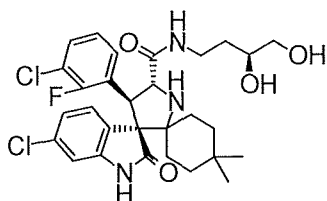
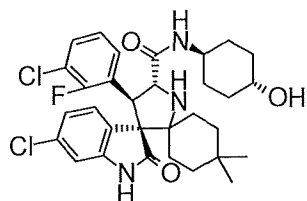
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula general (8) o una sal del mismo:

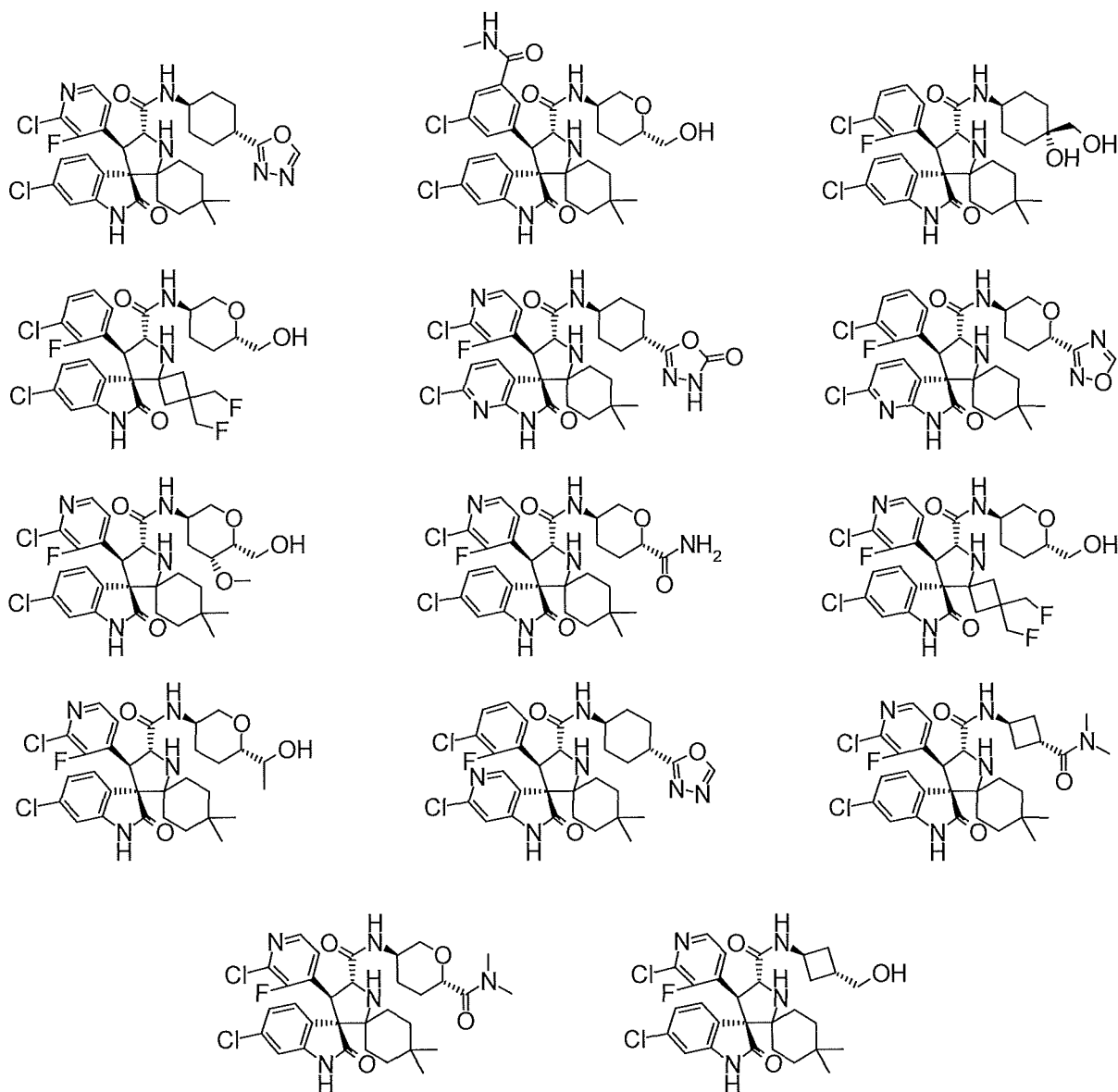


10 en la que

- 15 el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo mismo que el anillo A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, respectivamente, en la reivindicación 1; R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> representan un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano; y R<sup>14</sup> está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de halógeno y un grupo ciano.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del siguiente grupo o una sal del mismo:





- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es sulfato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es metanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es etanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es p-toluenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-((3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.
- 5 16. Ácido (2S,5R)-5-(((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico.
17. Un medicamento que, como principio activo, comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16.
- 10 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como un inhibidor de Mdm2.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como un inhibidor de ubiquitina ligasa Mdm2.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como un inhibidor de la unión de p53-Mdm2.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como un inhibidor de la actividad de transcripción de p53.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como un inhibidor de la degradación de p53.
- 25 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso en el tratamiento de cáncer.
25. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma o sarcoma.
- 30