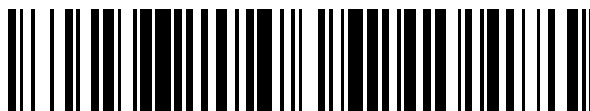


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 733**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 419/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 16162808 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3121177**

54 Título: **Combinaciones de antagonistas de trpv4**

30 Prioridad:

17.06.2011 US 201161498110 P

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

06.11.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL;
CHEUNG, MUI;
EIDAM, HILARY, SCHENCK;
GOODMAN, KRISTA, B;
HAMMOND, MARLYS;
HILFIKER, MARK, A;
HOANG, TRAM, H;
PATTERSON, JACLYN, R;
STOY, PATRICK y
YE, GUOSEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 733 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

Combinaciones de antagonistas de trpv4

Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones de análogos de espirocarbamato, que son antagonistas de TRPV4.

Antecedentes de la invención

El TRPV4 es un miembro de la superfamilia de canales catiónicos de Potenciales de Receptores Transitorios (TRP) y se activa por calor, demostrando actividad espontánea a temperaturas fisiológicas (Guler et al., 2002. *J Neurosci* **22**: 6408-6414). Consecuente con su propiedad de activación polimodal el TRPV4 también se activa por hipotonicidad y estrés/presión celular físicos (Strotmann et al., 2000. *Nat Cell Biol* **2**: 695-702), a través de un mecanismo que implica la activación de la fosfolipasa A2, ácido araquidónico y generación de ácido epoxieicosatrienoico (Vriens et al., 2004. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**: 396-401). Además, entre otros mecanismos propuestos, la actividad tirosina quinasa también puede regular el TRPV4 (Wegierski et al., 2009. *J. Biol. Chem.* **284**: 2923-33).

La insuficiencia cardíaca da como resultado de la capacidad disminuida del ventrículo izquierdo para bombear sangre en la circulación periférica como se indica mediante una fracción de expulsión y/o dilatación ventricular reducidas. Esto aumenta la presión ventricular izquierda y diastólica que da como resultado presiones sanguíneas pulmonares aumentadas. Esto pone en riesgo la barrera séptica, que separa el medio acuoso circulatorio y los espacios aéreos alveolares del pulmón. La presión pulmonar aumentada da como resultado el flujo de líquido desde la circulación pulmonar hacia el interior del espacio alveolar dando como resultado el edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El TRPV4 se expresa en el pulmón (Delany et al., 2001 *Physiol. Genomics* **4**: 165-174) y se ha observado que media la entrada de Ca^{2+} en células endoteliales aisladas y en pulmones intactos (Jian et al., 2009 *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). Las células endoteliales son responsables de la formación de los vasos capilares que median el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y colaboran con la barrera séptica en el pulmón. La activación de los canales del TRPV4 da como resultado la contracción de las célula endoteliales en cultivo y el colapso cardiovascular *in vivo* (Willette et al., 2008 *J Pharmacol Exp Ther* **325**: 466-74), debido al menos en parte al aumento de filtración en la barrera séptica suscitando edema pulmonar y hemorragia (Alvarez et al., 2006. *Circ Res* **99**: 988-95). De hecho, la filtración en la barrera séptica aumenta en respuesta a presiones vascular y/o de las vías respiratorias aumentadas y esta respuesta depende de la actividad de los canales del TRPV4 (Jian et al., 2008 *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). En general esto sugiere un beneficio clínico de inhibición de la función del TRPV4 en el tratamiento de insuficiencia cardíaca asociada con congestión pulmonar.

En patologías basadas en pulmones, que se presentan con síntomas que incluyen edema/congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelación pulmonar y/o reactividad alterada de las vías respiratorias, se sugiere un beneficio adicional en la inhibición de la función del TRPV4. Recientemente se ha identificado una relación genética entre el TRPV4 y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhu et al., 2009. *Hum Mol Genetics*, **18**: 2053-62) lo que sugiere una posible eficacia para la modulación del TRPV4 en el tratamiento de la EPOC con o sin enfisema coincidente. La actividad del TRPV4 aumentada es también un motor clave en la lesión pulmonar inducida por respirador (Hamanaka et al., 2007. *Am J Physiol* **293**: L923-32) y se sugiere que la activación del TRPV4 pueda ser la base de patologías implicadas en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fibrosis pulmonar y asma (Liedtke & Simon, 2004. *Am J Physiol* **287**: 269-71). También se confirma un posible beneficio clínico para bloqueadores del TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como de la rinitis alérgica y no alérgica (Bhargave et al., 2008. *Am J Rhinol* **22**:7-12).

Se ha demostrado que el TRPV4 está implicado en la Lesión Pulmonar Aguda (LPA). La activación química del TRPV4 altera la barrera sanguínea del tabique alveolar conduciendo posiblemente a edema pulmonar (Alvarez et al, *Circ Res.* 27 de octubre del 2006; 99 (9):988-95. El TRPV4 es una etapa necesaria en un proceso que se sabe que produce o empeora la LPA en seres humanos (Hamanaka et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* Oct del 2007; 293(4):L923-32).

Adicionalmente, en los últimos años, el TRPV4 se ha implicado en una serie de otros procesos fisiológicos/patofisiológicos en los que posiblemente los antagonistas del TRPV4 proporcionan un beneficio clínico significativo. Estos incluyen diversos aspectos de dolor (Todaka et al., 2004. *J Biol Chem* **279**: 35133-35138; Grant et al., 2007. *J Physiol* **578**: 715-733; Alessandri-Haber et al., 2006. *J Neurosci* **26**: 3864-3874), trastornos genéticos neuromotores (Auer-Grumbach et al., 2009. *Nat Genet.* PMID: 20037588; Deng et al., 2009. *Nat Genet* PMID: 20037587; Landouré et al., 2009. *Nat Genet* PMID: 20037586), enfermedad cardiovascular (Earley et al., 2005. *Circ Res* **97**: 1270-9; Yang et al., 2006. *Am. J Physiol.* **290**:L1267-L1276), y trastornos relacionados con los huesos; incluyendo osteoartritis (Muramatsu et al., 2007. *J. Biol. Chem.* **282**: 32158-67), mutaciones genéticas de ganancia de función (Krakow et al., 2009. *Am J Hum Genet* **84**: 307-15; Rock et al., 2008 *Nat Genet* **40**: 999-1003) y diferenciación de osteoclastos (Masuyama et al. 2008. *Cell Metab* **8**: 257-

Compendio de la invención

En un aspecto esta invención proporciona combinaciones que comprenden análogos de espirocarbamato o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas con un desequilibrio del TRPV4.

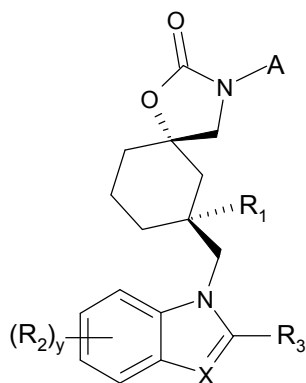
En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de las combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuromotores, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad (hiperreactividad/hiporreactividad) intestinal, incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y espasmo intestinal, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.

El antagonista de TRPV4 se administra de forma conjunta con uno o más agentes terapéuticos distintos, seleccionados del grupo que consiste en antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores de receptores de vasopresina, diuréticos, digoxina, beta bloqueadores, antagonistas de aldosterona, inotrópicos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos de β -adrenoceptores y α_1 -adrenoceptores, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen con detalle en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la misma.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2OH , CH_2-O-CH_3 , CH_2OCH_2Ph , CH_2CN , CN, halo o $C(O)OCH_3$;

R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo, SO_2 alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} o $C\equiv CH$;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , CF_3 u OH;

R_4 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-3} ;

X es CR_4 o N;

A es $(CH_2)_n$ - Het;

o A es $(CH_2)_n-(CR_aR_b)-(CH_2)_m$ -Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo C_{1-3} puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

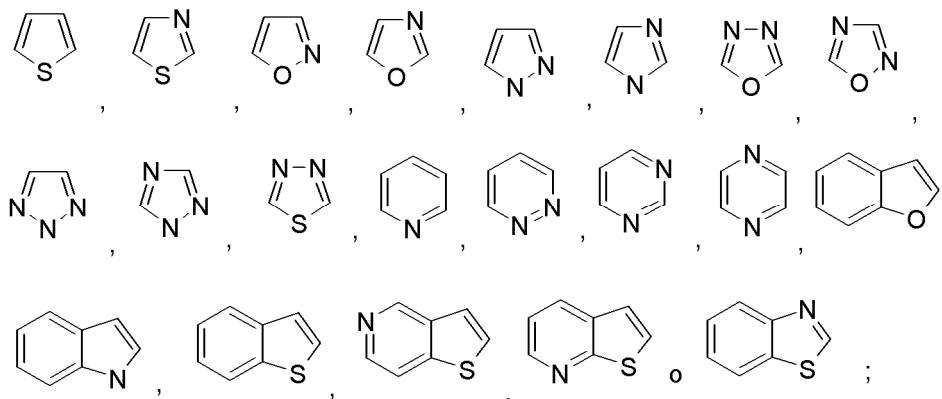
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo;

- 5 uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, pueden estar reemplazados con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



- 10 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, CH(OH)-alquilo C₁₋₅, C(CH₃)₂-R₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurulo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o pirazolilo;

- 15 en donde el sustituyente fenilo, pirazolilo, y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃; y el sustituyente alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

R₅ es CN, O-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_m-OH, (CH₂)_p-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅ o O-(CH₂)_p-O-R₆;

R₆ es alquilo C₁₋₄ o P(O)₂(CH₃)₂;

n es independientemente 0, 1 ó 2;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

- 20 p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, que tiene el número especificado de miembros de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 miembros de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo, (*n*-propilo e isopropilo) y butilo (*n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo).

- 30 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de miembros de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros de átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Cuando se usan en este documento, los términos "halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y flúor, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

- 35 "Sustituido" con respecto a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes definido. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la

valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimente espontáneamente ninguna transformación, tal como por redistribución, ciclación o eliminación, y que sea lo suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y enantiómeros, diastereómeros o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas.

Tal como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

El experto en la materia apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y, por tanto, pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos de tales bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; y b) aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido oleico, ácido láurico y similares.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos cristalinos, en los que se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero sin limitación, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es el agua, se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. En la presente invención pueden usarse o emplearse todos estos solvatos.

El experto en la materia apreciará, además, que algunos compuestos de Fórmula (I) que existen en forma cristalina, incluyendo los distintos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." En la presente invención se pueden usar o emplear todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como la forma, la densidad, la dureza, la deformabilidad, la estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

La descripción también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la Fórmula

(I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de esta descripción y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

Los compuestos marcados con isótopos de la presente descripción, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta descripción pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

Realizaciones representativas

En una realización:

20 R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, CH_2CN , CN, halo o $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

R_2 es independientemente hidrógeno, CN, CF_3 , halo, SO_2 alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} o $\text{C}\equiv\text{CH}$;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , CF_3 u OH;

R_4 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-3} ;

X es CR_4 o N;

25 A es $(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$;

o A es $(\text{CH}_2)_n\text{-(CR}_a\text{R}_b)\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}$;

R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo C_{1-3} puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

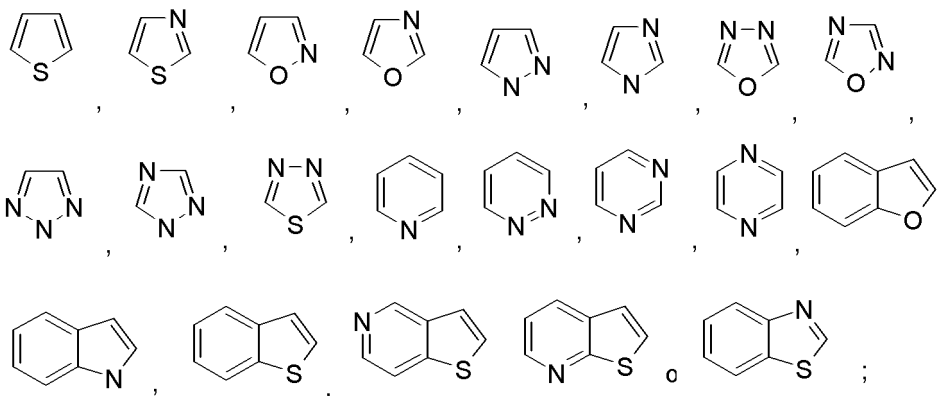
R_b es alquilo C_{1-3} ;

o R_a y R_b , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

30 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C_{3-6} formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiraniilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C_{3-6} formado por R_a y R_b , puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



35 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C_{1-5} , CN,

CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, CH(OH)-alquilo C₁₋₅, C(CH₃)₂-R₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo o pirazolilo;

5 en donde el sustituyente fenilo, pirazolilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

R₅ es CN, O-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_m-OH, (CH₂)_p-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅ o O-(CH₂)_p-O-R₆;

R₆ es alquilo C₁₋₄ o P(O)₂(CH₃)₂;

n es independientemente 0, 1 ó 2;

10 m es independientemente 0, 1 ó 2;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1, 2 ó 3;

En otra realización:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂OH, CH₂-O-CH₃, CH₂OCH₂Ph, CH₂CN, CN, halo o C(O)OCH₃;

15 R₂ es independientemente hidrógeno, CN, CF₃, halo, SO₂alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o C≡CH;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ u OH;

R₄ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;

X es CR₄ o N;

A es (CH₂)_n-Het;

20 o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

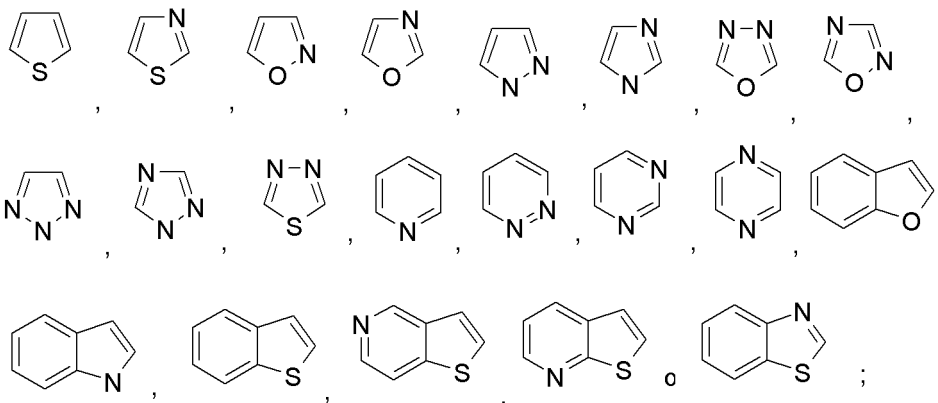
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

25 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiraniilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



30 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo

C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiraniolo;

donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y los sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituidos con CN u OH;

5 n es independientemente 0, 1 ó 2;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1, 2 ó 3;

En otra realización:

10 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n - Het;

15 o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

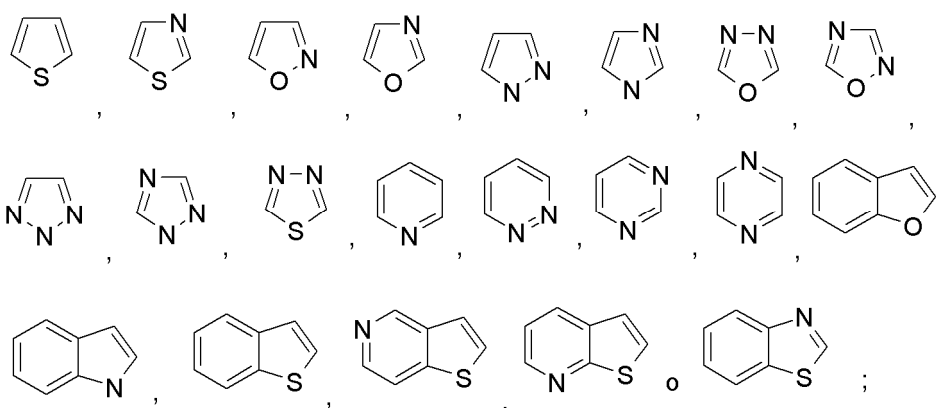
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

20 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahidrofurilo o tetrahidropiraniolo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



25 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiraniolo;

30 en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0 ó 1;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1 ó 2.

5 En otra realización:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

10 A es (CH₂)_n-Het;

o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

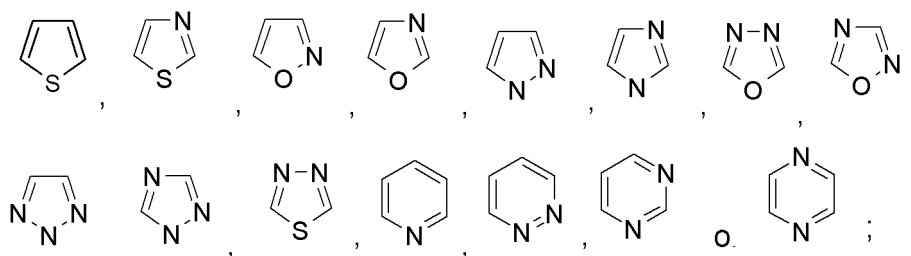
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

15 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahidropiraniolo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



20 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropiraniolo;

25 en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0 ó 1;

30 p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1 ó 2;

En otra realización:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

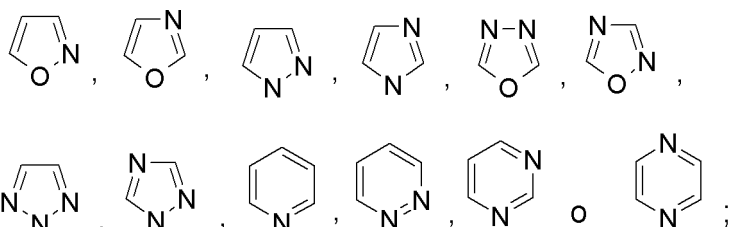
R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n -Het;

Het es



5

en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiranilo;

10 en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es independientemente 0 ó 1;

p es independientemente 1 ó 2; y

15 y es 1 ó 2.

En otra realización:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

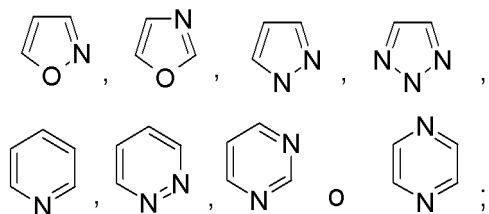
R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

20 X es N;

A es (CH₂)_n -Het;

Het es



25 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiranilo;

en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

30 y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es 0;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1 ó 2.

Debe apreciarse que en la presente invención son adecuadas todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente en este documento.

- 5 Los ejemplos específicos de compuestos adecuados para uso en las combinaciones de la presente invención incluyen los siguientes:

1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 10 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 15 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[2-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[3-metil-1-(2-pirimidinil)-3-pirrolidinil]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 20 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(1-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 25 1-(((5S,7S)-3-[4-cloro-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 30 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 35 1-(((5S,7S)-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((7S)-3-(5-metoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 40 1-(((5S,7S)-3-(6-cloropiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

(2-(5-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de terc-butilo;

- 45 1-(((5S,7S)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-[1-(etiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metil-2-piridinil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(1-metiletil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(2-metilpropil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-etil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-ciclopropil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-fenil-5-isoxazolil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5-isoxazolil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-[3-(1-cianociclopropil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(3-ciclobutilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-(terc-butil)oxazol-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-

- carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(6-(terc-butil)piridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirimidin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)isoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(prop-1-en-2-il)isoxazol-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-({3-(1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(6-fenil-2-piridinil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-2-metil-2-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[[3-(4-clorofenil)-5-isoxazolil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(3-fenil-5-isoxazolil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[(4-[3-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 trifluoroacetato de 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(5-fenil-3-piridinil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-

- benzimidazol-6-carbonitrilo ;
- 4-cloro-1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-((5S,7S)-3-[2-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(5-pirimidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-((5S,7S)-3-{2-[3-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilpropil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-(2-metil-2-[3-(metiloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-[[1-(1-metiletil)oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 25 4-cloro-1-((5S,7S)-2-oxo-3-[[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetraidro-2H-piran-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 4-cloro-1-((5S,7S)-3-[[4-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetraidro-2H-piran-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-(2-piridinil)-3-pirrolidinil]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[[1-(4-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-((5S,7S)-3-[[1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[[1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-((5S,7S)-3-[[1-(3-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-((5S,7S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-3-[[1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[[1-(ciclohexanil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-[[1-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3-cloro-5-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[[1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5R,7S)-7-metil-2-oxo-3-[[1-(fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[[1-(5-cloro-3-piridinil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-cloro-3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-[4-bromo-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-[2,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((7S)-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(2-etoxipirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-

- carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(3-etilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[5-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridazinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-piridinil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((7S)-7-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[4,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((7-(hidroximetil)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((trans)-7-metil-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[(3-bromotieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo; y
- 20 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-{3-[1-(metiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipirazin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-((4-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((4-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 dimetilfosfinato de 2-((2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)pirazin-2-il)propan-2-il)oxi)etilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5'-fluoro-4-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(6-ciclopropil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

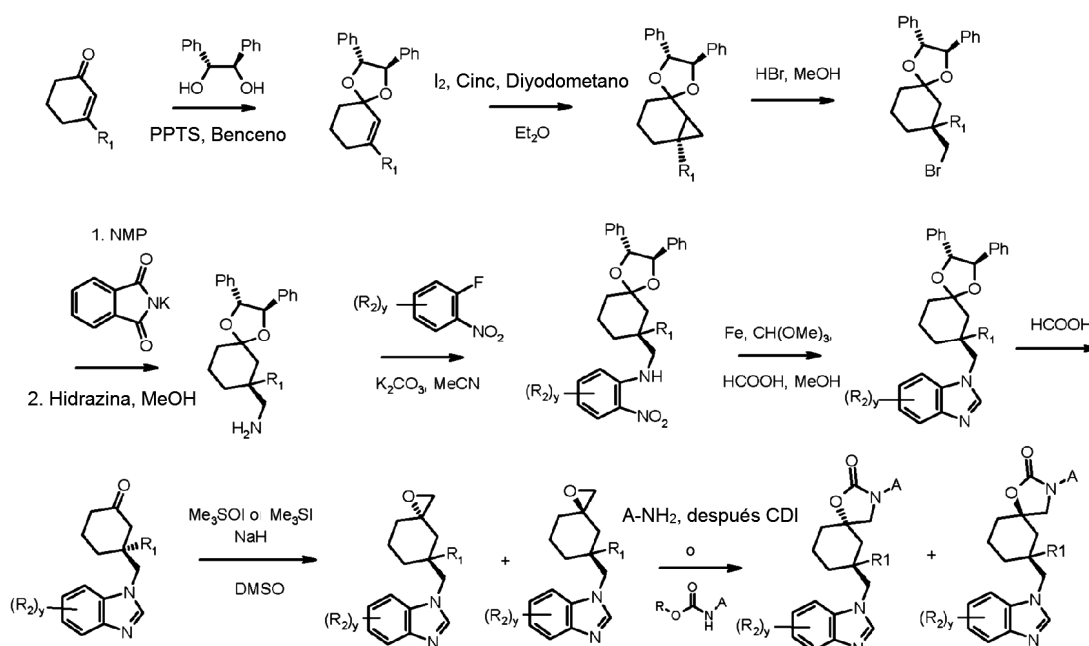
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preparación de los compuestos

El especialista apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados, y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil como un compuesto intermedio o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y derivados farmacéuticamente aceptables y sales de los mismos puede conseguirse como se indica a continuación en los Esquemas 1-8. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas se definen como en la sección de Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, usando métodos conocidos para los expertos en la materia.

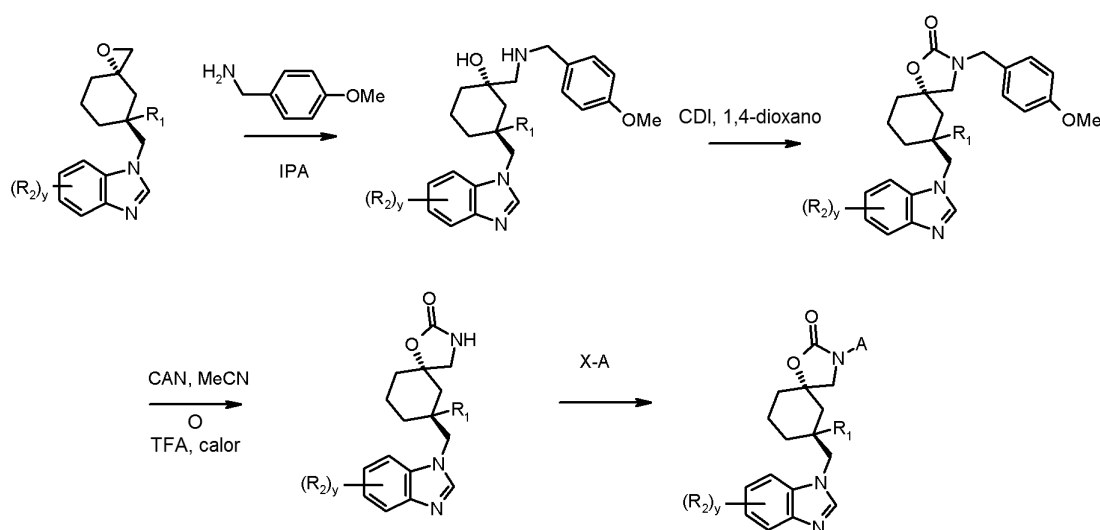
Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse en una secuencia multietapa a partir de 2-ciclohexen-1-ona u otra ciclohexenona sustituida, tal como 3-metil-2-ciclohexen-1-ona. La ciclohexenona puede desprotegerse con (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol en presencia de PPTS en un disolvente, tal como benceno, en condiciones de calentamiento para dar un compuesto de dioxaspiro, que puede tratarse con Zn/Cu en presencia de diyodometano para dar un compuesto de ciclopropano. La apertura de ciclopropano con ácidos, tales como HBr en disolventes, tales como MeOH, proporciona el intermedio de bromometilo. El intermedio de bromometilo puede desplazarse mediante nucleófilos, tales como ftalimida potásica, en presencia de disolventes, tales como NMP en condiciones de calentamiento para dar el intermedio de ftalimida, que puede retirarse en condiciones convencionales, tales como hidrazina en MeOH para dar el compuesto de metilamina. El compuesto de metilamina puede someterse a sustitución nucleófila aromática convencional con fluoronitrobenceno adecuadamente sustituido en presencia de bases, tales como carbonato potásico. El grupo funcional nitro en el intermedio resultante

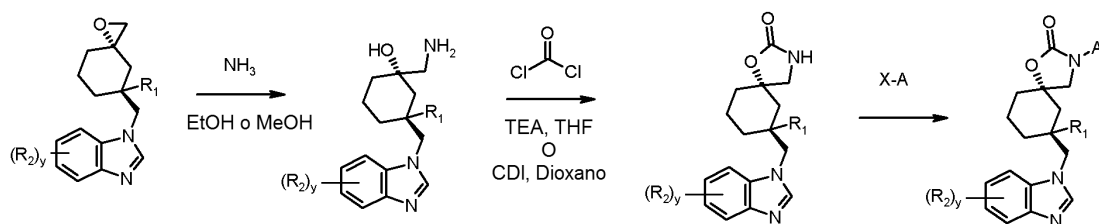
puede reducirse y ciclarse en presencia de ortoformiato de trimetilo, ácido fórmico y Fe, en condiciones de calentamiento en un disolvente, tal como metanol para formar el compuesto de benzimidazol. La protección de Cetal puede retirarse calentando el cetal, en presencia de ácido fórmico, a temperatura elevada, tal como 70 °C para formar el intermedio de cetona. La formación de epóxido se consigue usando yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en presencia de una base, tal como *t*-butóxido sódico o hidruro potásico para proporcionar una mezcla de epóxidos *cis*-/*trans*. Puede obtenerse un epóxido *trans* enantioméricamente puro mediante separación de la mezcla *cis* y *trans* por técnicas de separación, tales como recristalización ó SFC. Se usan dos procedimientos para la conversión del epóxido en compuestos de Fórmula I. En el primer procedimiento, el epóxido se trata con una amina adecuadamente sustituida (A-NH₂) a temperatura elevada en un disolvente de alcohol (*i*-PrOH, MeOH o EtOH) o DMF. El aminoalcohol en bruto se convierte en el compuesto de Fórmula I mediante tratamiento con CDI o trifosgeno/TEA. El segundo procedimiento implica tratar el epóxido con un carbamato de alquilo adecuadamente sustituido, tal como carbamato de etilo, isobutilo o *tert*-butilo, en disolventes, tales como THF y/o NMP, en presencia de bases, tales como *tert*-butóxido potásico o *n*-BuLi, en condiciones de calentamiento para proporcionar el compuesto de Fórmula I, en una etapa.

15 Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, el epóxido *trans* intermedio puede abrirse con 1-[4-(metiloxi)fenil]metanamina para producir el intermedio de aminoalcohol, que puede ciclarse en presencia de CDI o trifosgeno/Et₃N para dar el carbamato espirocíclico. La desprotección del grupo *para*-metoxibencilo usando ácido trifluoroacético o CAN, proporciona el carbamato sin sustituir. Como alternativa, el carbamato sin sustituir puede obtenerse en una etapa a partir del epóxido *trans* intermedio, usando Boc-NH₂ o NH₂CO₂Et, en presencia de una base, tal como *n*-BuLi o LiOtBu. El carbamato sin sustituir puede funcionalizarse con grupos heterocíclicos mediante una reacción de *N*-arilación catalizada por cobre con un haluro de heteroarilo enlazado directamente, adecuadamente sustituido (X-A = X-Het, en donde X es halo) para dar el compuesto de Fórmula I. Como alternativa, el carbamato sin sustituir puede alquilarse con una haluro de alquilo o mesilato de alquilo adecuadamente sustituido (X-A = X-(CH₂)_n-Het, en donde n no es 0, y X es halo u OMs), en presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente, tal como DMF para dar el compuesto de Fórmula I.

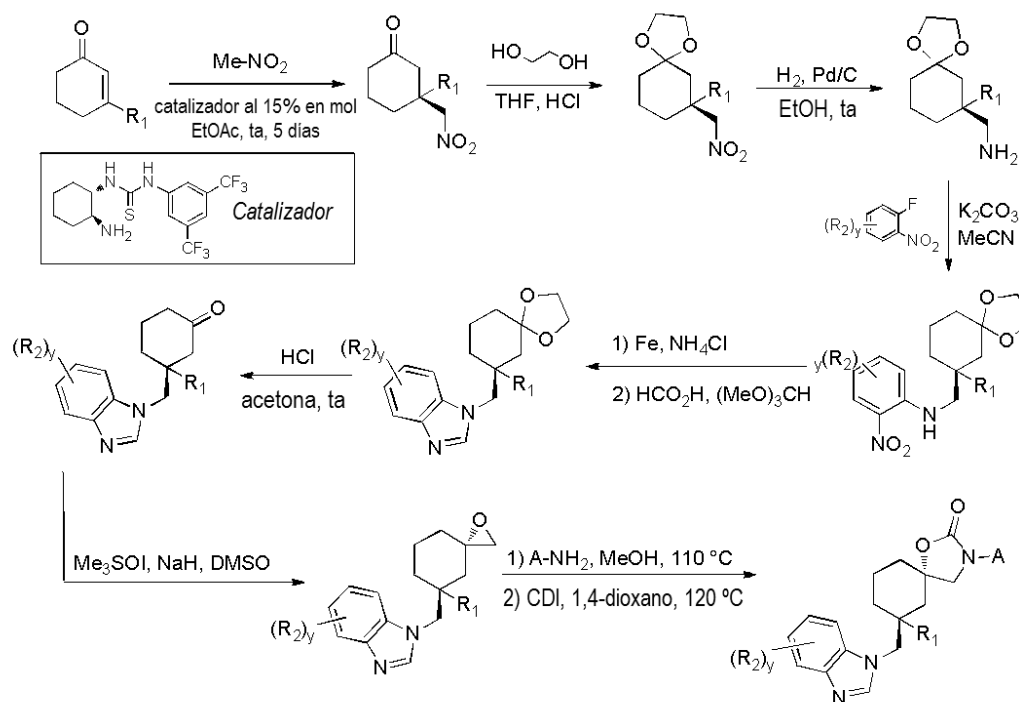
Esquema 3



30 Como se muestra en el Esquema 3, el epóxido *trans* enantioméricamente puro también puede abrirse con amoníaco, después ciclarse en condiciones convencionales para formar el carbamato espirocíclico sin sustituir. El carbamato sin sustituir puede alquilarse con una haluro de alquilo o mesilato de alquilo adecuadamente sustituido (XA = X-(CH₂)_n-Het, en donde n no es 0, y X es halo o OMs), en presencia de NaH/DMF, para dar el compuesto de Fórmula I.

I. Como alternativa, el carbamato sin sustituir puede funcionalizarse con grupos heterocíclicos mediante una reacción de *N*-arilación catalizada por cobre, con un haluro de heteroarilo adecuadamente sustituido (X-A = X-Het, en donde X es halo) para dar el compuesto de Fórmula I.

Esquema 4



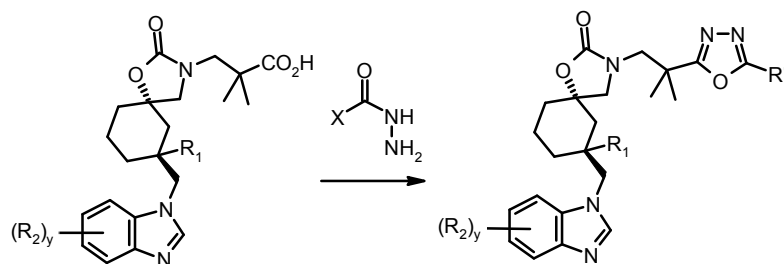
5

Como alternativa, puede prepararse compuestos ópticamente puros de Fórmula 1 como se muestra en el Esquema 4. La adición de Michael de nitrometano en la ciclohexenona, usando un catalizador de tiourea quiral, puede proporcionar una nitrometilciclohexanona enriquecida ópticamente. La cetona puede protegerse como el acetónido con etilenglicol, y el grupo nitro puede reducirse a la amina primaria, usando hidrogenación catalítica sobre paladio o carbono. Después, el resto benzimidazol necesario puede instalarse a partir de la amina primaria mediante la adición de $SNAr_2$ de la amina en un 2-fluoronitrobenzoceno sustituido, seguido de reducción del nitrobenzoceno para dar la fenilendiamina. La diamina puede condensarse con ortoformiato de trimetilo en condiciones ácidas para formar el benzimidazol sustituido. Después, el grupo protector acetónido puede retirarse en condiciones ácidas para formar una cetona. El intermedio de cetona puede convertirse en el compuesto de Fórmula I, mediante la estrategia de apertura de epóxido que se ha descrito en los Esquemas 1-3.

10

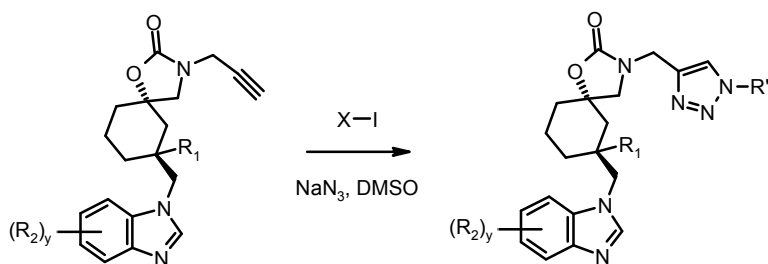
15

Esquema 5

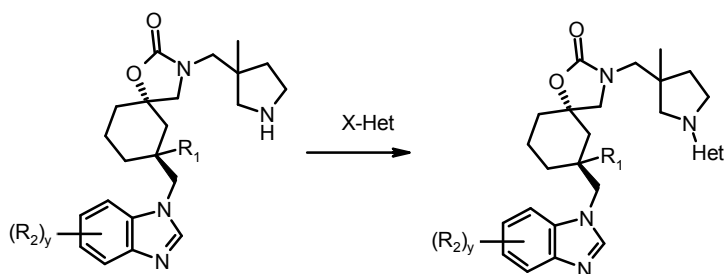


20

Como se muestra en el Esquema 5, un ácido carboxílico puede transformarse en un 1,3,4-oxadiazol, haciendo reaccionar el ácido con una hidrazina adecuadamente sustituida, tal como benzilhidrazina en condiciones convencionales, tales como trietilamina y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio en DCM para dar el compuesto de Fórmula I.

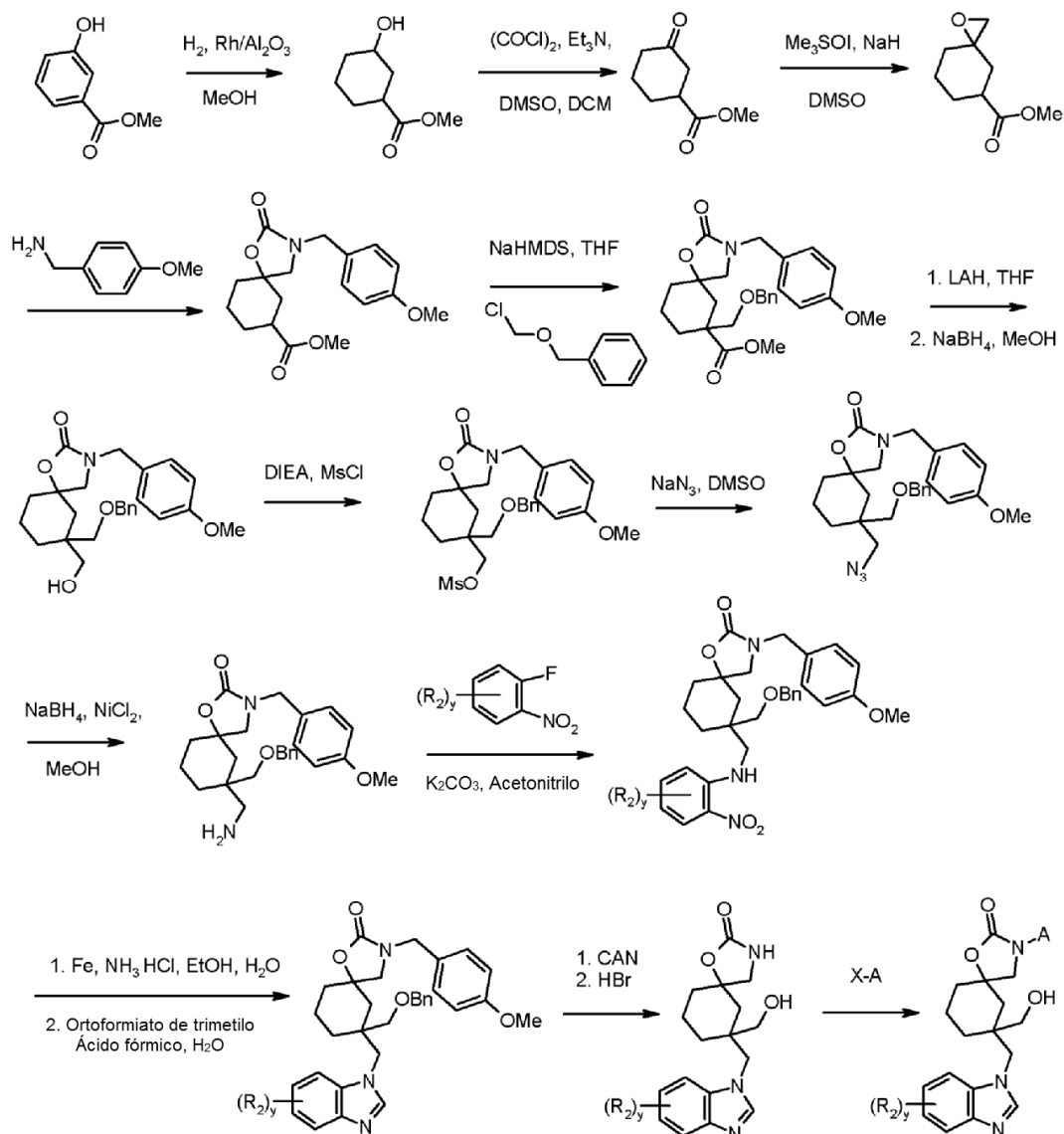
Esquema 6

5 Como se muestra en el Esquema 6, el carbamato espirocíclico con un alquino terminal puede transformarse en 1,2,3-triazol sustituido, en condiciones de cicloadición dipolar convencionales, tales como reacción de una yoduro de arilo y azida sódica, en DMSO para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

Esquema 7

10 Como se muestra en el Esquema 7, el carbamato espirocíclico con una amina cíclica como pirrolidina puede desplazar halo directamente de X-Het, en donde X es halo, usando carbonato de cesio en NMP para formar el compuesto de Fórmula I.

Esquema 8



Como se muestra en el Esquema 8, una síntesis racémica alternativa de compuestos de Fórmula I puede prepararse en una secuencia multi-etapa, comenzando a partir de 3-hidroxibenzoato de metilo. El 3-hidroxibenzoato de metilo puede hidrogenarse sobre rodio, sobre alúmina en etanol para proporcionar un ciclohexanol adecuadamente sustituido. El ciclohexanol puede oxidarse para dar la cetona, usando óxido de rutenio y perbromato sódico. La cetona puede convertirse en el epóxido y, posteriormente, en el carbamato espirocíclico, usando condiciones como las que se han descrito previamente en el Esquema 1. La incorporación de un sustituyente R₁ puede introducirse mediante alquilación de un éster enolato preformado con agentes de alquilación, tales como yodometano o cloruro de benciloximetilo. El éster metílico puede reducirse con LiAlH₄ y NaBH₄ para proporcionar un alquil alcohol. El alcohol resultante puede convertirse en el mesilato, que después puede desplazarse con azida sódica para formar el compuesto de azida. La azida puede reducirse con borohidruro sódico y cloruro de níquel (II) para proporcionar la metilamina. El compuesto de metilamina puede someterse a sustitución nucleófila aromática convencional con un fluoronitrobenceno adecuadamente sustituido, en presencia de una base, tal como carbonato potásico. El grupo funcional nitro en el intermedio resultante puede reducirse y ciclarse en presencia de ortoformiato de trimetilo, ácido fórmico y Fe, en condiciones de calentamiento convencionales para formar el compuesto de benzimidazol. En el caso de R₁ = CH₂OBn, el grupo *para*-metoxibencilo puede desprotegerse usando condiciones convencionales, tales como CAN, para proporcionar el carbamato sin sustituir. En el caso de R₁ = Me, el grupo *para*-metoxibencilo también puede desprotegerse usando TFA a temperatura elevada. El grupo bencilo puede desprotegerse en condiciones convencionales, tales como HBr para proporcionar un alcohol primario en R₁. El compuesto resultante puede funcionalizarse adicionalmente con grupos heterocíclicos mediante una reacción de *N*-arilación catalizada por cobre con un haluro de heteroarilo unido directamente, adecuadamente sustituido (X-A = X-Het, en donde X es halo) para dar el compuesto de Fórmula I.

Actividad Biológica

- Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son antagonistas del TRPV4 y son útiles en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuromotores, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis.
- 5 La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista del TRPV4, en tejidos así como en modelos in vivo.

Los siguientes ensayos demuestran la actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I).

Ensayo regulado por ligando:

- 15 La activación/apertura de canales TRP da como resultado una entrada de flujo de cationes divalentes y monovalentes incluyendo calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se controlaron usando un colorante fluorescente selectivo para calcio Fluo4 (MDS Analytical Technologies). Las células cargadas con colorante se expusieron inicialmente al compuesto del ensayo para verificar una ausencia de actividad agonista. Posteriormente las células se activaron por adición de un agonista y se registró la inhibición de la activación inducida por el agonista.
- 20 En una placa de 384 pocillos, recubierta con poli-D lisina, se sembraron células renales de embrión humano 293 a una densidad de 15000 células/pocillo en un volumen de 50 µl, que expresaban establemente el receptor aceptor de macrófagos de clase II (HEK-293-MSR-II) y que transducidas con virus BacMam al 1% (J.P. Condreay, S.M. Witherspoon, W.C. Clay and T.A. Kost, Proc Natl Acad Sci 96 (1999), págs. 127-132) que expresaban el gen TRPV4 humano. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 grados y con CO₂ al 5%. Después, el medio se aspiró usando un lavador de placa Tecan y se sustituyó con 20 µl de tampón de carga colorante: HBSS, Brilliant Black 500 uM (MDS Analytical Technologies), Fluo-4 2 uM. Después, las placas cargadas con colorante se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. A cada placa se añadieron 10 µl del compuesto de ensayo diluido en HBSS (HBSS con cloruro de calcio 1,5 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4),+ Chaps al 0,01%, se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y después se añadieron 10 µl de agonista a una concentración final igual a la de CE₈₀ del agonista. La liberación de calcio se midió usando FLIPRTetra (MDS Analytical Technologies) o el FLIPR384 (MDS Analytical Technologies).
- 25
- 30

Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad biológica TRPV4 con intervalos CI₅₀ de 0,1 nM - 0,5 µM (véase la siguiente tabla). CI₅₀ entre 0,1-10 nM (+++), >10-50 nM (++), >50-500 nM (+).

| Nº de Ej. | CI ₅₀ | Nº de Ej. | CI ₅₀ | Nº de Ej. | CI ₅₀ | Nº de Ej. | CI ₅₀ | Nº de Ej. | CI ₅₀ | Nº de Ej. | CI ₅₀ |
|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
| 1 | (++) | 29 | (++) | 57 | (+++) | 85 | (+++) | 113 | (++) | 141 | (++) |
| 2 | (+++) | 30 | (++) | 58 | (+) | 86 | (+) | 114 | (+++) | 142 | (++) |
| 3 | (+++) | 31 | (+++) | 59 | (+) | 87 | (++) | 115 | (+++) | 143 | (++) |
| 4 | (+++) | 32 | (+) | 60 | (+) | 88 | (+) | 116 | (++) | 144 | (+++) |
| 5 | (+++) | 33 | (++) | 61 | (+++) | 89 | (++) | 117 | (+) | 145 | (++) |
| 6 | (+++) | 34 | (+++) | 62 | (++) | 90 | (+++) | 118 | (+++) | 146 | (+++) |
| 7 | (+) | 35 | (++) | 63 | (++) | 91 | (+) | 119 | (+++) | 147 | (+++) |
| 8 | (+++) | 36 | (+) | 64 | (+++) | 92 | (++) | 120 | (+++) | 148 | (++) |
| 9 | (+++) | 37 | (++) | 65 | (++) | 93 | (+++) | 121 | (+++) | 149 | (+) |
| 10 | (+++) | 38 | (++) | 66 | (++) | 94 | (++) | 122 | (+++) | 150 | (+) |
| 11 | (++) | 39 | (+++) | 67 | (++) | 95 | (++) | 123 | (+++) | 151 | (+) |
| 12 | (+++) | 40 | (++) | 68 | (++) | 96 | (++) | 124 | (++) | 152 | (+++) |
| 13 | (+++) | 41 | (+++) | 69 | (+) | 97 | (++) | 125 | (+++) | 153 | (+++) |

| | | | | | | | | | | | |
|----|-------|----|-------|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 14 | (+++) | 42 | (++) | 70 | (+++) | 98 | (+++) | 126 | (+++) | 154 | (+++) |
| 15 | (+++) | 43 | (++) | 71 | (+) | 99 | (+++) | 127 | (++) | 155 | (+++) |
| 16 | (+++) | 44 | (+++) | 72 | (+) | 100 | (+++) | 128 | (+++) | 156 | (+++) |
| 17 | (++) | 45 | (+++) | 73 | (+++) | 101 | (++) | 129 | (++) | 157 | (+++) |
| 18 | (++) | 46 | (+++) | 74 | (++) | 102 | (+++) | 130 | (+) | 158 | (+++) |
| 19 | (+++) | 47 | (+++) | 75 | (+++) | 103 | (+++) | 131 | (+) | 159 | (+++) |
| 20 | (+++) | 48 | (+++) | 76 | (+++) | 104 | (+) | 132 | (+++) | 160 | (+++) |
| 21 | (+) | 49 | (+++) | 77 | (+++) | 105 | (++) | 133 | (+++) | 161 | (+++) |
| 22 | (+++) | 50 | (+++) | 78 | (+++) | 106 | (++) | 134 | (+++) | 162 | (+++) |
| 23 | (++) | 51 | (++) | 79 | (+++) | 107 | (+++) | 135 | (+) | 163 | (+++) |
| 24 | (+++) | 52 | (+) | 80 | (+++) | 108 | (+++) | 136 | (+) | 164 | (++) |
| 25 | (+++) | 53 | (+++) | 81 | (+++) | 109 | (+) | 137 | (++) | 165 | (+++) |
| 26 | (+) | 54 | (+) | 82 | (+++) | 110 | (+++) | 138 | (+) | 166 | (+++) |
| 27 | (+++) | 55 | (+++) | 83 | (+++) | 111 | (++) | 139 | (+++) | 167 | (+++) |
| 28 | (+++) | 56 | (++) | 84 | (+++) | 112 | (+++) | 140 | (+) | 168 | (++) |

Ensayo de hipotonicidad (células BHK):

5 Células BHK (de riñón de cría de hámster) acondicionadas en AC9_DMED/F12 se transdujeron con virus BacMam al 2% que expresaban el gen TRPV4 humano y se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a 10K células por pocillo en un volumen de 50 µl. Las células se incubaron durante 18-24 horas a 37 grados y con CO₂ 5%. Al día siguiente, el medio se aspiró usando un lavador Tecan Plate y se reemplazó con 20 µl de tampón de carga colorante: tampón HBSS (HBSS con cloruro de calcio 1,5 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4), Probenecid 2,5 mM, Brilliant Black 500 µM, Fluo-4 2 µM. Las células cargadas con colorante se incubaron en la oscuridad durante 1-1,5 horas a temperatura ambiente. A la placa se añadieron 10 µl del compuesto de ensayo diluido en HBSS/H₂O (~1:2,3) + Chaps al 0,01%, se incubó en la oscuridad durante 10 min a temperatura ambiente y después se usaron 10 µl de tampón hipotónico (H₂O + CaCl₂ 1,5 mM + NaCl ~68 mM; reserva de mOsm 140/FAC Osm 260m) para someter a ensayo la inhibición de la activación inducida por hipotonicidad. La reacción se midió en una fase térmica (37 grados) usando el FLIPRtetra. (intervalo pCl₅₀ 6,3 - 10,0)

Ensayo de lector de placas de formación de imágenes por láser fluorescente (FLIPR)

15 El ensayo FLIPR detecta cambios en concentraciones de iones Ca²⁺ intracelulares (Ca²⁺_i) después de la estimulación de diversas rutas bioquímicas que pueden aumentar los niveles de Ca²⁺_i. Se cuantificó un aumento en Ca²⁺_i con el uso de colorantes que se activaban y posteriormente contenían las células, después emitían fluorescencia selectivamente cuando se unían a Ca²⁺_i. A las células se aplicó una molécula que se sabía que activaba selectivamente los canales del TRPV4 humanos, (N-((1S)-1-[[4-((2S)-2-[[2,4-diclorofenil]sulfonil]amino)-3-hidroxiopropanoil]-1-piperazinil]carbonil]-3-metilbutil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida; GSK1016790A); (Thorneloe, et al., J Pharmacol Exp Ther, 326: 432, agosto 2008), para desencadenar el flujo de entrada de Ca²⁺, dependiente del canal de TRPV4 desde la solución extracelular y el impedimento de la acumulación de colorante por una molécula se consideró como prueba del bloqueo de la actividad del canal de TRPV4 natural.

25 Los macrófagos alveolares son mediadores críticos de Lesión Pulmonar Aguda en modelo animales múltiples y los macrófagos alveolares de ratón presentan cambios funcionales que desencadenan un activador de TRPV4 prototípico (el forbol éster 4αPDD) y está ausente en células en las que el producto génico Trpv4 se ha deletado (Hamanaka, et al., 2010). A la luz de estos descubrimientos, se obtuvieron macrófagos alveolares primarios de soluciones de lavado bronco-alveolar (LBA) obtenida de voluntarios humanos sanos. El líquido del LBA se centrifugó y el sedimento celular resultante se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se resuspendió. Después, esta solución se centrifugó y el sedimento celular se resuspendió en medio de cultivo celular (DMEM con suero bovino fetal al 10% complementado con 1000 unidades/l de penicilina/1000 µg/l de estreptomycin). En seres humanos y en animales de laboratorio, las células del LBA están constituidas en su mayor parte por macrófagos alveolares, aunque poblaciones celulares pueden enriquecer adicionalmente los macrófagos alveolares por adherencia a materiales plásticos tales como pocillos de placas de 96 pocillos. Se utilizó este principio establecido

para enriquecer macrófagos alveolares sembrando en placa macrófagos alveolares humanos a densidades de ~40,000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, seguido de lavados con medio recién preparado después de 30-60 minutos de incubación a 37 °C en una atmósfera con CO₂ 5% y de nuevo después de 18-24h de incubación en las mismas condiciones.

- 5 Después de 18 a 24 horas, el medio se aspiró y se reemplazó con 100 ml de medio de carga que contenía EMEM con sales de Earl y L-Glutamina, BSA 0,1% (Millipore), colorante indicador fluorescente Fluo-4-acetoximetil éster 4 mM (Fluo-4 AM, Invitrogen) y probenecid 2,5 mM. Después las células se incubaron durante 1 hora a 37°C. Después de aspirar el medio que contenía colorante, las células se lavaron 3 veces con 100 ml de tampón de ensayo KRH (NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1,03 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, Glucosa 11 mM, HEPES 20 mM, gelatina 0,1%, probenecid 2,5 mM, pH 7,4). Para evaluar los efectos antagonistas de un compuesto, a los pocillos se añadieron 100 ml de tampón de ensayo KRH, que contenía DMSO 0,1%, 10 y 100 nM del compuesto o el bloqueador de canal de TRPV no selectivo anterior, Rojo de Rutenio (10 µM), y la placa se calentó a 37 °C durante 15 minutos antes de colocarse en el FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en donde las células cargadas con colorante se expusieron a luz de excitación (488 nm) desde un Láser de Argón de 6 vatios. Después de las mediciones de fluorescencia de emisión basal, en el FLIP se controló la respuesta celular del abridor de TRPV4, GSK1016790A, a un intervalo de concentración (0,3-1000 nM), durante 10 minutos a una intensidad de fluorescencia de emisión de 516 nm. Después se registró una respuesta secundaria a ionomicina (1 µM) para todos los pocillos durante 5 minutos. Después, la emisión máxima de cada pocillo tras la adición de cada estimulante se exportó a una hoja de cálculo excel. Los resultados de cada pocillo se convirtieron a % de ionomicina. Estos datos se transfirieron después a un GraphPad Prism versión 4,03 para representar gráficamente la respuesta de cada condición de tratamiento. El cambio de respuesta CE50 del receptor con respecto a GSK1016790A en presencia del compuesto comparado con el vehículo se utilizó para determinar la fuerza del compuesto y el tipo de interacción del receptor usando análisis Schild clásico.

Experimentos de pinzamiento zonal

- 25 Los experimentos de pinzamiento zonal pueden medir corriente catiónicas que se mueven a través de canales que contienen TRPV4 en la membrana plasmática de células que incluyen macrófagos alveolares humanos. En registros de pinzamiento zonal de célula completa tradicionales, las células se cultivan de tal manera que células múltiples no se ponen directamente en contacto entre sí para confundir el valor de capacitancia de una membrana plasmática de célula individual. La membrana de una sola célula se pone en contacto mediante un electrodo de vidrio y la membrana se altera, dando como resultado una configuración de célula completa, que permite al investigador rellenar el citoplasma de la célula con el contenido de la solución del electrodo (intracelular) y también provocar corrientes de membrana manipulando el voltaje de la membrana celular. Los gradientes iónicos se establecen en base a las diferencias en los iones contenidos dentro de la solución intracelular y los contenidos dentro de la solución extracelular, que se administra sobre las células mediante un sistema de perfusión alimentado por gravedad. Cuando es aplicable, a la solución extracelular puede añadirse agonistas que provocan corrientes dependientes de TRPV4 y/o bloqueadores de canales que contienen TRPV4

- Macrófagos alveolares primarios humanos se sembraron sobre portaobjetos de vidrio en medio de cultivo durante una noche a una baja densidad para impedir el contacto directo entre las células. Se realizaron registros de pinzamiento zonal en modo de célula completa. Las células se perfundieron con solución extracelular convencional que consistía en (en mM): NaCl 140, NaCl 5, MgCl₂ 2, H₂O 6, CsCl₂ 5, HEPES 10 y D-Glucosa 10, se sometieron a burbujeo con gas O₂ 95%/CO₂ 5% y se ajustó a un pH 7,4 con NaOH. La solución interna usada para rellenar la célula mediante electrodo de vidrio consistió en (en mM) CsCl 140, MgCl₂ 4, ácido N-[2-hidroxiethyl] piperazin-N'-[2-etanosulfónico] (HEPES) 10 y ácido etilenglicol bis (β-aminoetil éter)-N,N',N'-tetraacético 5 (EGTA), ajustado a pH 7,2 con CsOH. Se aplicaron subidas de voltaje de -80 a +80 mV durante 500 ms y se muestrearon a 500 Hz y los registros se filtraron a 10 kHz. Los datos se analizaron usando un programa informático clampfit y se analizaron en hojas de cálculo Excel Graphpad Prism 4.

- Las soluciones hipotónicas a menudo se usan como sustitutos para la aplicación de fuerza mecánica en las células, dado que las soluciones extracelulares hipotónicas hacen que las membranas celulares se estiren. Dado que se ha demostrado que las soluciones hipotónicas activan el TRPV4 y producen corrientes dependientes de TRPV4 en células que expresan canales iónicos que contienen TRPV4 (Alessandri-Haber, et al., Neuron, 39: 497, julio 2003), la solución extracelular se reemplazó con una solución extracelular hipotónica consistente en (en mM): NaCl 74, KCl 5, KH₂PO₄ 1,2, MgCl₂ 1,3, CaCl₂ 2,4 y NaHCO₃ 26, ajustada a un de pH 7,4 con NaOH para provocar corrientes dependientes de TRPV4. Una vez que la solución hipotónica había provocado cambios en corrientes (cuantificadas a -80 y +80 mV), el compuesto se añadió a la solución extracelular hipotónica y se cuantificó la reducción en las corrientes.

Métodos de uso

- Los compuestos de la presente descripción son antagonistas de TRPV4 y son útiles en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar

5 inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuromotores, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad (hiperreactividad/hiporreactividad) intestinal, incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y espasmo intestinal, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia. Por consiguiente, en otro aspecto, la descripción se refiere a métodos para tratar tales afecciones.

Los métodos de tratamiento de la descripción comprenden administrar una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente que lo necesita.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", con respecto a una afección, significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable de la afección, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) retrasar el avance de la afección o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

15 El experto en la materia apreciará que el término "prevención" no es un término absoluto. En medicina, "prevención" se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o retrasar la aparición de tal afección o manifestación biológica de la misma.

20 Como se usa en el presente documento, "cantidad inocua y eficaz" en referencia a un compuesto de la descripción u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto que es suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja como para impedir efectos secundarios graves (a una proporción de beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen criterio médico. Una cantidad inocua y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular seleccionado (considerando, por ejemplo, la fuerza, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración seleccionada; la afección que vaya a tratarse; la gravedad de la afección que vaya a tratarse; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que vaya a tratarse; la historia médica del paciente que vaya a tratarse; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, sin embargo, puede determinarse de forma rutinaria por un experto habitual en la materia.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano o a otro animal.

30 Los compuestos de la descripción pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de enteral, transdérmica o inhalación y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye infusión o inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, bien inhalada a través de la boca o bien a través de las vías nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

40 Los compuestos de la descripción pueden administrarse una vez, o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administran diversas dosis a intervalos de tiempo que varían durante un periodo de tiempo determinado. Por ejemplo, pueden administrarse dosis una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta conseguir el efecto terapéutico deseado o mantenerse indefinidamente hasta conseguir el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas del compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que puede determinar fácilmente un experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de tales regímenes a administrar, para un compuesto de la invención dependen de la afección que vaya a tratarse, de la gravedad de la afección que vaya a tratarse, de la edad y del estado físico del paciente que vaya a tratarse, del historial médico del paciente que vaya a tratarse, de la naturaleza de la terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado, y de factores similares dentro del conocimiento y de la experiencia del experto en la materia. El experto en la materia también entenderá que estos regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada una respuesta del paciente individual con respecto al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo según los cambios que necesite el paciente individual.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular seleccionada. Las dosificaciones típicas para la administración oral varían de 1 mg a 1000 mg por persona por dosis. Las dosificaciones preferidas son 1 - 500 mg una vez al día o dos veces al día por persona.

55 Adicionalmente, los compuestos de la descripción pueden administrarse como profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, después de la administración a un paciente, libera eventualmente el compuesto de la descripción *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir al experto en la materia realizar

uno o más de lo siguiente: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) dominar o superar un efecto secundario u otra dificultad confrontada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por el experto en la materia.

Composiciones

Los compuestos de la descripción normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden prepararse y envasarse en forma a granel, en donde puede extraerse una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la descripción y después se proporciona al paciente tal con forma de polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en donde cada unidad físicamente individual contiene una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la descripción. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la descripción típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción típicamente contienen un compuesto de la descripción. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la descripción contienen más de un compuesto de la descripción. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la descripción contienen dos compuestos de la descripción.

Como se usa en el presente documento "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en proporcionar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cuando se combinan, cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica, de tal manera que estas interacciones tales que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la descripción, cuando se administran a un paciente, y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables, se impidan. Además, cada excipiente debe tener, por supuesto, una pureza lo suficientemente alta para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la descripción y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y obleas; (2) administración parenteral tal como disoluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como polvos, aerosoles, suspensiones y soluciones deshidratadas; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, jarabes, pulverizaciones, espumas y

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar el desplazamiento o el transporte del compuesto o compuestos de la descripción una vez administrados al paciente desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para mejorar la aceptación por parte del paciente.

Los excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden realizar más de una función y pueden realizar funciones alternativas dependiendo de cuanto excipiente esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia de la técnica que los permite seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas. Además, existen diversos recursos

5 disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar adecuadamente excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos, incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la descripción se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos normalmente usados en la materia se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

10 En un aspecto, la descripción se refiere a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula, que comprende una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la descripción y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuadas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral
15 sólida puede comprender adicionalmente un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

20 Los compuestos pueden administrarse en solitario o junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores de receptores de vasopresina, diuréticos, digoxina, beta bloqueadores, antagonistas de aldosterona, inotrópicos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos de β -adrenoceptores y $1\alpha_1$ -adrenoceptores, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

Ejemplos

30 En los Ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de distribución describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doblete doble), dt (triplete doble), m (multiplete), a (ancho).

35 La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

Se generaron datos de LCMS en un sistema Agilent 1100 series, usando una columna Sunfire C18, $5\mu\text{m}$, 3×50 mm, mantenida a 40°C constantes. Una elusión de gradiente de MeOH 10 - 100 %/agua/TFA 0,1% durante 2,5 min. se usó para cada muestra con un caudal de disolvente de 1,2 ml/min.

El programa de nombrado usado es ACD Name Pro 6.02 o Chem Draw.

40 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados de principio a fin:

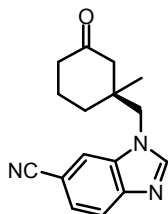
| Abreviatura | Significado |
|---------------------------------------|--|
| ac. | Acuoso |
| Boc ₂ O | dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo |
| salmuera | disolución acuosa saturada de NaCl |
| CAN | nitrate amónico de cerio |
| CDI | Carbonildiimidazol |
| CH ₂ Cl ₂ o DCM | cloruro de metileno |
| CH ₃ CN o MeCN | Acetonitrilo |
| CH ₃ I o MeI | yoduro de metilo |

| | |
|--------------------------------------|--|
| (COCl) ₂ | cloruro de oxalilo |
| Cs ₂ CO ₃ | carbonato de cesio |
| CuCN | cianuro de cobre |
| CuSO ₄ | sulfato de cobre |
| d | día |
| DCA | ácido dicloroacético |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| equiv | equivalentes |
| Et | Etilo |
| Et ₃ N o TEA | Trietilamina |
| EtOH | Etanol |
| Et ₂ O | éter dietílico |
| EtOAc | acetato de etilo |
| h | hora |
| HATU | (Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) |
| HBr | ácido bromhídrico |
| HCl | ácido clorhídrico |
| HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución |
| H ₂ SO ₄ | ácido sulfúrico |
| <i>i</i> -PrOH o IPA | Isopropanol |
| <i>i</i> -Pr ₂ NEt o DIEA | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina |
| K ₂ CO ₃ | carbonato potásico |
| KNO ₃ | nitrato potásico |
| KOtBu | <i>tert</i> -butóxido de potasio |
| LAH | hidruro de litio y aluminio |
| LCMS | cromatografía líquida-espectroscopía de masas |
| Me | Metilo |
| MeOH o CH ₃ OH | Metanol |
| MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| min | minuto |
| MS | espectro de masas |
| MsCl | Cloruro de metanosulfonilo |
| MTBE | metil <i>tert</i> -butil éter |

| | |
|------------------------------------|---|
| μW | Microondas |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -butillitio |
| NaBH ₄ | borohidruro sódico |
| NaCl | cloruro sódico |
| Na ₂ CO ₃ | carbonato sódico |
| NaH | hidruro sódico |
| NaHCO ₃ | bicarbonato sódico |
| NaHMDS | hexametildisilazano sódico |
| NaN ₃ | azida sódica |
| NaOH | hidróxido de sodio |
| Na ₂ SO ₄ | sulfato sódico |
| NCS | <i>N</i> -Clorosuccinimida |
| NH ₃ | amoníaco |
| NH ₄ Cl | cloruro de amonio |
| NH ₄ OH | hidróxido de amonio |
| NiCl ₂ | Cloruro de níquel (II) |
| NMP | <i>N</i> -metil pirrolidona |
| Pd(PPh ₃) ₄ | tetrakis(trifenilfosfina)paladio |
| Ph | Fenilo |
| PPTS | <i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio |
| Rh/Al ₂ O ₃ | óxido de aluminio o de rodio |
| TA, ta | temperatura ambiente |
| sat. | saturado |
| SCX | intercambio de cationes fuerte |
| SFC | cromatografía de fluidos supercríticos |
| SPE | extracción en fase sólida |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| Tr | tiempo de retención |

Intermedio 1

1-[[[(1S)-1-Metil-3-oxociclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



(2R,3R)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-eno

- 5 Se suspendieron (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol (150 g, 699 mmol) y 3-metil-2-ciclohexen-1-ona (77 g, 699 mmol) en benceno (1398 ml) y se trataron con PPTS (4,39 g, 17,48 mmol). El matraz se equipó con un recogedor Dean-Stark cargado con benceno y un condensador. La reacción se calentó a 115 °C durante 3 días, y después la reacción se recogió a temperatura ambiente y se diluyó con éter. La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un líquido de color rojo/naranja (214 g, rendimiento de 100%). El líquido se utilizó sin purificación adicional.

(1S,4'R,5'R,6R)-6-Metil-4',5'-difenilespiro[biciclo[4,1,0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]

- 15 Se preparó en el momento una pareja de cinc/cobre, lavando rápidamente polvo de cinc con HCl 1 N (4 x 100 ml) en un matraz y se decantó el sobrenadante. Después, el sólido se lavó de la misma manera con agua destilada (4 x 120 ml), solución a 2% en mol de CuSO₄ (2 x 200 ml), agua destilada (4 x 120 ml), EtOH (4 x 120 ml) y Et₂O (5 x 100 ml). La suspensión de Et₂O de la pareja cinc/cobre se vertió en un embudo y se secó mediante filtración al vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 3 l y se secó al vacío a 50 °C durante 30 min, después se enfrió a TA. El matraz se equipó con un embudo de adición y un condensador de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de N₂ a lo largo de la reacción. A continuación, se añadieron 650 ml de Et₂O seguido de I₂ (0,886 g, 3,49 mmol) y la solución se agitó y se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y se añadió lentamente diyodometano (150 ml, 1865 mmol) asegurándose de no dejar la reacción a reflujo sin control. Después, se añadió (2R,3R)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-eno (214 g, 698 mmol en 600 ml de Et₂O) a la mezcla de reacción, seguido de 0,5 equiv. más de diyodometano. La reacción se calentó a reflujo y la reacción se supervisó mediante LCMS. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a TA y se detuvo con Na₂CO₃ ac. saturado (170 g en 800 ml de agua). La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró a través de Celite®. Los extractos inorgánicos se lavaron con Et₂O (2 l), después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl saturado (1 l), NaHCO₃ saturado (1 l), salmuera (1 l), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. Se añadió metanol (350 ml) al residuo y la suspensión se calentó a 50 °C. La solución resultante se enfrió con agitación a TA para cristalizar el producto. La suspensión se agitó durante una noche a TA, después se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h más. la suspensión de filtró, se lavó con una cantidad mínima de MeOH y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (137 g, rendimiento del 61%).

(2R,3R,7S)-7-(Bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

- 35 Se disolvió (1S,4'R,5'R,6R)-6-metil-4',5'-difenilespiro[biciclo[4,1,0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (137 g, 428 mmol) en MeOH (1993 ml) y se trató con ácido bromhídrico en agua (145 ml, 1283 mmol). La reacción se agitó a TA durante 24 h, después se concentró para dar un residuo de color amarillo. Al residuo se le añadió hexano (1 l) y la solución se agitó durante 5 min. El hexano se retiró por decantación, dejando detrás un líquido de color amarillo. Este procedimiento de añadir hexano seguido de decantación se repitió. El volumen final del líquido de color amarillo fue 100 ml. Los lavados de hexano combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (172 g, rendimiento de 100%). El aceite se utilizó sin purificación adicional.

[[[(2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-il]metil]amina

- 45 En un matraz de 1 l se añadieron (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (172 g, 428 mmol), ftalamida potásica (399 g, 2140 mmol) y NMP (900 ml). La mezcla se dejó en agitación a 130 °C durante 24 h, después a 120 °C durante 4 días. A continuación, la mezcla se enfrió a TA y se filtró. Los sólidos se lavaron con Et₂O. Los extractos orgánicos se añadieron a un embudo de separación y se diluyeron con Et₂O y agua. El éter se separó y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado en forma de un aceite espeso de color naranja/amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción. Al aceite se le añadió metanol (2,25 l), seguido de hidrazina (40,3 ml, 1284 mmol). La solución se calentó a reflujo y la reacción se supervisó mediante LCMS. Después de que se completara (2 h), la solución se enfrió a TA y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH y después el filtrado se

concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió THF y la mezcla se agitó. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y el filtrado se concentró. Un tercer cultivo se obtuvo disolviendo el residuo en hexano. La solución se agitó con calentamiento, después se enfrió a TA y se filtró. La concentración del hexano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (134,75 g, rendimiento del 93%). MS (m/z) 338,2 (M+H⁺).

5 3-(((2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

Una solución de acetonitrilo (2049 ml) en un matraz de 3 l se calentó a 40 °C. A continuación, se añadieron lentamente carbonato potásico (198 g, 1434 mmol), 1-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)metanamina (242 g, 717 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (119 g, 717 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 40 °C durante 2 h y después se recogió a TA. Se continuó agitando a TA durante una noche. Al día siguiente, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo (500 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto (mientras se mantenía la temperatura a ~60 °C durante la concentración). Al residuo espeso de color oscuro se le añadió MeOH. La solución se calentó a 60 °C en el evaporador rotatorio y se concentró a un volumen mínimo. Al residuo se le añadieron lentamente ~500 ml de MeOH con calentamiento para evitar una cristalización rápida y la solución se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se añadieron lentamente 250 ml de MeOH. La suspensión resultante se dejó en agitación a reflujo durante aproximadamente 60 min, después el calentamiento se detuvo y la suspensión se dejó enfriar a TA y se continuó agitando durante 3 días. La suspensión se enfrió a ~10 °C con un baño de hielo/agua. Se continuó agitando durante ~2 h y después la suspensión se filtró y se lavó con MeOH frío (100 ml). Los sólidos se filtraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color naranja brillante (245 g, rendimiento de 70,7%). Este materia se usó en la siguiente etapa.

20 1-(((2R,3R,7S)-7-Metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

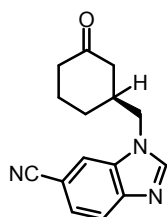
Un matraz de tres bocas y 5 l se equipó con un agitador mecánico y un condensador. Al matraz se le añadió 3-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (245,5 g, 508 mmol), MeOH (891 ml) y EtOAc (891 ml). A continuación, se añadieron ortoformiato de trimetilo (561 ml, 5077 mmol) y ácido fórmico (195 ml, 5077 mmol). La mezcla resultante se calentó a 64 °C. A continuación, se añadieron cada 15 min (2-3 equiv.) de ácido fórmico, ortoformiato de trimetilo y hierro hasta que la reacción se completó (3,5 h). A continuación, la mezcla se filtró para retirar el exceso de hierro y el hierro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo espeso de color púrpura (residuo que contenía ácido fórmico) se usó sin purificación adicional (235 g, rendimiento de 100%).

1-(((1S)-1-Metil-3-oxociclohexanil]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(((2R,3R,7S)-7-metil-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (235 g, 508 mmol) en ácido fórmico (1948 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h, después la solución se concentró a presión reducida y se diluyó con NaHCO₃ sat. hasta que fue básica. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc (1 l) y después se concentró a 60 °C a un volumen de aproximadamente 750 ml. Después, la suspensión se dejó enfriar. Una vez que empezaron a formarse sólidos, la suspensión se diluyó lentamente con 500 ml de hexanos y la temperatura se elevó a aproximadamente 60 °C. Se añadieron lentamente 500 ml de hexanos y la temperatura se elevó a reflujo (aproximadamente 68 °C). Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y la solución se dejó enfriar a TA y se agitó durante 5 días. Después, la suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con hexanos y se secaron a presión reducida para dar 105,5 g de producto (rendimiento de 78%). El filtrado se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se purificó sobre una columna de 220 g (como un lecho de sílice), usando vacío para empujar el disolvente a través de la columna y se eluyó con 500 ml de DCM, después 1 l de EtOAc al 50%/DCM, después 1 l de DCM al 100%, después 1 l de cada uno de 2,5%, 5%, 7,5% y 10% de MeOH/DCM. Las fracciones se recogieron con porciones de 1 l. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 20,4 g adicionales (rendimiento de 15%) del producto. MS (m/z) 268.1 (M+H⁺).

45 Intermedio 2

1-(((1S)-3-Oxociclohexanil]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



(2R,3R)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno

En un matraz de 2 l se añadieron (1R,2R)-1,2-difenil-1,2-etanodiol (200 g, 924 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (101 g,

1017 mmol), benceno (1232 ml) y PPTS (11,61 g, 46,2 mmol). El matraz se equipó con un condensador y un recogedor Dean-Stark cargado con benceno. La reacción se calentó a 115 °C durante 18 h (provisionalmente, el recogedor contenía 16,8 ml de agua, indicando la finalización de la reacción). La reacción se enfrió a TA y se diluyó con éter. La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un líquido de color naranja. Éste se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con hexano al 100% (500 ml), después EtOAc al 5%/Hexano (2 l), después EtOAc al 10%/Hexano (500 ml), después EtOAc al 25%/Hexano (500 ml). El producto se eluyó en los primeros ~2,5 l de disolvente. La retirada del disolvente proporcionó un aceite de color amarillo. Al residuo se le añadieron ~275 ml de hexano, la solución se dejó reposar y empezaron a formarse cristales rápidamente. Después de aproximadamente 1 h a TA, la solución se enfrió en el congelador durante una noche. Al día siguiente, el hexano se retiró por decantación, los sólidos se lavaron con hexano frío. Los sólidos se secaron a presión reducida a 75 °C y se obtuvieron 223,75 g de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (INCOO, columna de 330 g, 100 ml/min, EtOAc al 0-10%/Hexano durante 40 min). La condensación de las fracciones puras proporcionó (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno en forma de un aceite que se solidificó cuando se dejó reposar (30,47 g).

(1S,4'R,5'R,6R)-4',5'-Difenilespiro[biciclo[4,1,0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]

Se preparó en el momento la pareja cinc/cobre, añadiendo rápidamente polvo de cinc con HCl 1 N (4 x 100 ml), después lavando con agua destilada (4 x 120 ml), solución a 2% mol de CuSO₄ (2 x 200 ml), agua (4 x 120 ml), EtOH (4 x 120 ml) y Et₂O (5 x 100 ml). Los lavados se hicieron en un matraz con decantación del líquido. Los lavados de Et₂O se vertieron en un embudo y se secaron mediante filtración al vacío. El sólido resultante se añadió a un matraz de 2 l y se secó al vacío a 115 °C durante 30 min, después se enfrió a TA. El matraz se equipó con un embudo de adición y un condensador de reflujo, después se purgó con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de N₂ a lo largo de la reacción. A continuación, se añadieron 400 ml de Et₂O seguido de I₂ (0,551 g, 2,172 mmol) y la solución se agitó y se calentó a reflujo. Una vez a reflujo, se detuvo el calentamiento y se añadió lentamente diyodometano (87 ml, 1086 mmol) asegurándose de no dejar la reacción a reflujo sin control. Después, se añadió (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno (127 g, 434 mmol) en 350 ml de éter, seguido de 0,5 equiv. más de diyodometano. La reacción se calentó a reflujo y la reacción se supervisó mediante LCMS. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a TA y se detuvo con Na₂CO₃ ac. saturado (230 g en 900 ml de agua). La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró a través de celite. Los extractos inorgánicos se lavaron con Et₂O (2 l), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl ac. saturado (1 l), NaHCO₃ ac. saturado (1 l), salmuera (1 l). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto (176,45 g). Al residuo se le añadió Et₂O (250 ml) y la suspensión se calentó a reflujo, después se dejó enfriar a TA para cristalizar el producto. La suspensión se puso en el congelador durante 3 días y después, el éter se retiró por decantación. El secado de los sólidos produjo (1S,4'R,5'R,6R)-4',5'-difenilespiro[biciclo[4,1,0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (112,5 g, rendimiento de 85%). El material se usó como un intermedio sin purificación adicional.

(2R,3R,7S)-7-(Bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

El (4'R,5'R,6R)-4',5'-difenilespiro[biciclo[4,1,0]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano] (112 g, 366 mmol) se disolvió en MeOH (1704 ml) y se trató con ácido bromhídrico en agua (124 ml, 1097 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El residuo se disolvió en hexano, después el hexano se retiró por decantación dejando detrás un aceite de color amarillo (residuo de HBr). El hexano se concentró a presión reducida para proporcionar el (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano en forma de un aceite de color amarillo (138,88 g, rendimiento de 98%). El aceite se utilizó sin purificación adicional.

1-[(2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metanamina

En un matraz de 2 l se añadieron (2R,3R,7S)-7-(bromometil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (146 g, 377 mmol), ftalamida potásica (140 g, 754 mmol) y DMF (750 ml). La mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante 24 h, después se enfrió a TA. La mezcla se añadió a una embudo de separación y se diluyó con Et₂O y agua. El éter se separó y el agua se extrajo de nuevo con Et₂O. Los extractos de éter combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera. Las fases de Et₂O se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido. Al residuo se le añadió MeOH (1875 ml) seguido de hidrazina (35,5 ml, 1131 mmol). La solución se calentó a reflujo y la reacción se supervisó mediante LCMS. Después de 2 h, la solución se enfrió a TA, se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió THF y la mezcla se agitó. El sólido resultante se retiró por filtración y el THF se concentró. El residuo se disolvió en hexano, se agitó con calentamiento, después se enfrió a TA y se filtró. La concentración del hexano proporcionó la 1-[(2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metanamina en forma de un aceite de color amarillo claro (116,28 g, rendimiento de 95%). El aceite se utilizó sin purificación adicional.

3-(((2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (55,5 g, 334 mmol), 1-[(2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metanamina (103 g, 318 mmol) y carbonato potásico (88 g, 637 mmol) en acetonitrilo (2654 ml) se agitó a TA durante 5 días (se añadieron ~200 ml de DCM para ayudar a la solubilidad). La solución resultante se filtró y los

sólidos se lavaron con MeCN. La solución se concentró para dar el producto en bruto que se disolvió en MeOH (500 ml) y se dejó cristalizar con agitación. La suspensión se dejó en agitación a TA durante una noche, se filtró y los sólidos se secaron a presión reducida para dar 3-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (131,41 g, rendimiento de 88%). El producto se utilizó sin purificación adicional.

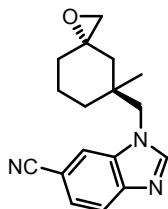
5 1-(((2R,3R,7S)-2,3-Difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 3 l equipado con agitador en su parte superior, se añadió 3-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (131 g, 279 mmol), hierro (156 g, 2790 mmol), MeOH (1 l), EtOAc (1 l), ortoformiato de trimetilo (0,308 l, 2790 mmol) y ácido fórmico (0,107 l, 2790 mmol). La mezcla se calentó a 64 °C. Cada 15 min, se añadieron 2-3 equiv. de hierro, ácido fórmico y ortoformiato de trimetilo. Después de 3 h, la solución se enfrió a TA, se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar 1-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (125 g, rendimiento del 100%). MS (m/z) 450,2 (M+H⁺). El producto se utilizó sin purificación adicional.

1-(((1S)-3-Oxociclohexanil]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Un mezcla de 1-(((2R,3R,7S)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (125 g, 279 mmol) en ácido fórmico (1,5 l) se calentó a 70 °C durante una noche. Después, el ácido fórmico se retiró mediante concentración y la mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. saturado hasta que se hizo básica. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las fase orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se destilaron azeotrópicamente con EtOAc. Después, se añadió EtOAc (250 ml) al residuo y la mezcla se agitó a TA, lo que condujo a la formación de sólidos. La suspensión se agitó a TA durante 15 min y después se añadió lentamente hexano (500 ml). La suspensión se dejó en agitación durante 3 días a TA y después se filtró y se lavó con hexano. Los sólidos se secaron a presión reducida para dar ~61 g de producto. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (CombiFlash Rf, (columna de sílice de 2 x 330 g), carga sólida, 100 ml/min, EtOAc/CH₂Cl₂ 0-100% durante 20 min, después MeOH 0-10%/CH₂Cl₂ durante 10 min, manteniendo a MeOH 10%/DCM, hasta que todo el producto se hubo eluído de la columna) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (~7 g). El material se disolvió en EtOAc (15 ml) y se calentó a reflujo. A continuación, se añadió hexano hasta que comenzaron a formarse sólidos. El calentamiento se detuvo y la solución se dejó enfriar a TA. Se continuó agitando durante una noche TA. La filtración de la suspensión dio el producto deseado en forma de un polvo de color castaño claro (3,5 g). MS (m/z) 254,1 (M+H⁺).

Intermedio 3



30

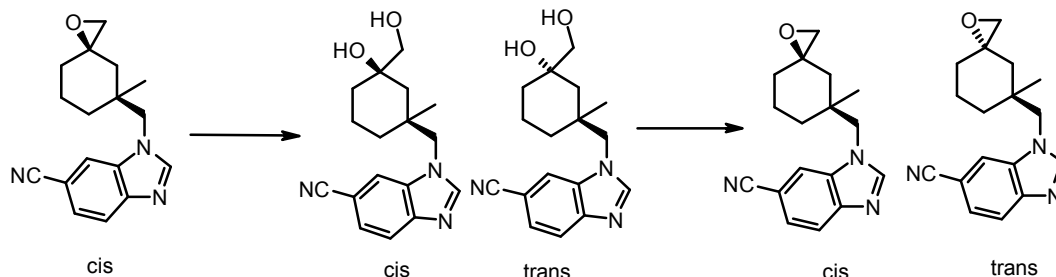
1-(((3S,5S)-5-Metil-1-oxaspiro[2,5]oct-5-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Ruta 1: En un matraz de 2 l se añadió DMSO (604 ml) y 1-(((1S)-1-metil-3-oxociclohexanil]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (121 g, 453 mmol). La solución se agitó y se calentó ~35 °C para conseguir que todos los sólidos entraran en solución. A continuación, se añadió yoduro de trimetilsulfonio (112 g, 543 mmol), seguido de terc-butóxido potásico (60,9 g, 543 mmol). La mezcla se dejó en agitación y se enfrió a TA. Después de 1 h, el análisis LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación, la solución de DMSO se añadió a un embudo de separación y se diluyó con 3 l de agua y 1 l de DCM. El DCM se separó y el agua se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (2 l), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mitad del residuo se purificó por SFC prep. (total de 450 inyecciones, periodo de 6 min cada una) usando las siguientes condiciones: Columna: Sílice GreenSep (ES Industries), 25 cm x 21,2 mm, Co-disolvente: MeOH, % de Co-disolvente: Isocrático 25%, Caudal = 60 g/min, Temperatura: ambiente. Después de la purificación de esta material, la presión en la SFC fue demasiado alta para continuar la purificación. La solución de MeOH de color oscuro restante del material se concentró (~70 g), se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): columna de 8 x 220 g, 75 ml/min, MeOH 0-3,5%/DCM (TEA 0,1%) durante 15 min, manteniendo después a MeOH 3,5% hasta que se eluyó el producto. Algunas de las primeras fracciones contenían producto *cis* puro. Éstas se concentraron y se combinaron con el producto *cis* de la purificación por SFC. Las últimas fracciones, que eran de color amarillo, se concentraron y se purificaron de nuevo en columnas de 3 x 220 g de la misma manera que se ha descrito anteriormente. En este caso, algunas de las últimas fracciones eran producto *trans* puro, estas fracciones se aislaron y combinaron con el producto *trans* de la SFC. Todas las fracciones mixtas se combinaron y se concentraron para dar ~36 g de material. Después, éste se purificó en la SFC y dio como resultado la ausencia de problemas de presión. La concentración de las fracciones adecuadas proporcionó 42,7 g (rendimiento de 33,5%) de epóxido *trans* (1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaspiro[2,5]oct-5-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo) y 72,7 g (rendimiento

50

57%) de epóxido *cis* (1-[[[(3R,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo). MS (m/z) 282,2 (M+H⁺).

Ruta 2: El epóxido *cis* puede convertirse en el epóxido *trans* usando el procedimiento de dos etapas que se describe a continuación.



5

1-[[[(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 3 l se añadió 1-[[[(3R,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (94,7 g, 337 mmol). El material se destiló azeotrópicamente dos veces con EtOAc para retirar cualquier cantidad traza de MeOH de la SFC. A continuación, al residuo se le añadió DMF (731 ml) y agua (731 ml). La solución se enfrió a ~18 °C (con un baño de hielo/agua). A continuación, se añadió una solución (preenfriada a ~10 °C) de TFA (51,9 ml, 673 mmol) en agua (731 ml). Después, la solución completa se enfrió con un baño de hielo/agua a ~10 °C. La temperatura se mantuvo a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 2,5 h y después se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Al día siguiente, se añadió DCM (500 ml) y la solución se hizo básica mediante adición lenta de NaOH 6 N. La mezcla se añadió a un embudo de separación, el DCM se separó, la fase acuosa se diluyó con NaOH 6 N (300 ml) y después se extrajo con DCM (8 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para retirar tanto DMF como fue posible. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se agitó a TA para cristalizar el disol *trans*. Después de agitar durante una noche, la solución se enfrió a ~10 °C y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con DCM y se secaron a presión reducida. Esto produjo 49,15 g de 1-[[[(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (diol *trans*) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado (~60 g de material, una mezcla de diol *cis*, diol *trans* y productos secundarios de la eliminación) se concentró, se cargó sobre gel de sílice, se dividió en 3 porciones iguales y se purificó en la INCOO RF (columna de 3 x 330 g): MeOH al 0-5%/DCM durante 15 min, retención a 5% durante 10 min, después 5-25% durante 10 min, después retención a 25%. El producto de disol *trans* se combinó con los sólidos de la cristalización y se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 300,2 (M+H⁺).

10

15

20

25

1-[[[(3S,5S)-5-Metil-1-oxaespиро[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 1 l se añadió 1-[[[(1S,3S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metilciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (21,2 g, 70,8 mmol) y DCM (698 ml) y la temperatura se disminuyó a 5 °C. A continuación, se añadieron DMAP (6,49 g, 53,1 mmol), tosíl-Cl (20,25 g, 106 mmol) y trietilamina (20,23 ml, 145 mmol). La solución se dejó en agitación y se calentó a TA. Se continuó agitando durante 18 h y después la solución se añadió a un embudo de separación y se diluyó con NaHCO₃ ac. saturado (1 l). El DCM se separó y se lavó secuencialmente con NH₄Cl ac. sat. y después NaHCO₃ ac. sat. Después, el DCM se pasó sobre un separador de fases para retirar el agua sobrante, se concentró y se recogió directamente en la siguiente etapa. Al residuo de color amarillo se le añadió metanol (698 ml), seguido de K₂CO₃ (10,77 g, 78 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de que completara, la solución se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH. Después, la mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (1 l). La solución se añadió a un embudo de separación de 3 l y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido en bruto se destiló azeotrópicamente dos veces con EtOAc para dar un residuo de color amarillo. El residuo se secó a presión reducida para dar 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (19,9 g, 95% de rendimiento). MS (m/z) 282,2 (M+H⁺).

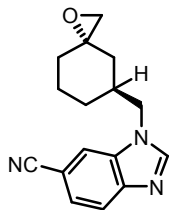
30

35

40

Intermedio 4

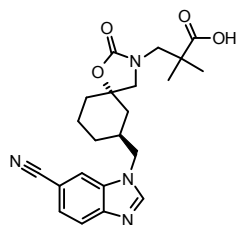
1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



5 A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (63,1 g, 287 mmol) en DMSO (500 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (11,46 g, 287 mmol), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 1-[(1S)-3-oxociclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (60,5 g, 239 mmol) en DMSO (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color pardo claro resultante se agitó a TA durante 1 h. El análisis de LCMS indicó que la mezcla era 9:1 de *trans/cis*. A continuación, la solución de DMSO se vertió en 2 l de agua y después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua (2 l) y salmuera (2 l), y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 68 g de un sólido de color castaño. Al residuo se le añadieron 500 ml de EtOAc. La mezcla se calentó a reflujo con agitación. Después de que todos los sólidos estuvieron en solución, el EtOAc se dejó evaporar hasta que la cantidad de EtOAc fue 320 ml, después, el calentamiento se detuvo y la solución se dejó enfriar a TA con agitación. Se continuó agitando durante una noche a TA, después se enfrió a 5 °C y se dejó en agitación durante 3 h. Después, la suspensión de filtró, se lavó con una cantidad mínima de EtOAc frío, seguido de hexano. El sólido de color castaño resultante se secó a presión reducida para dar 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (46 g de una mezcla 95:5 de *trans:cis*). El filtrado se concentró para dar 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (22 g, mezcla 61:39 de *trans:cis*) y el procedimiento se repitió. Los productos se usaron en etapas posteriores como intermedio. MS (m/z) 268 (M+H⁺).

20 Intermedio 5

Ácido 3-[(5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il]-2,2-dimetilpropanoico



3-[(3-[(6-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil]metil)amino]-2,2-dimetilpropanoato

25 Una solución de 1-[(5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (1,064 g, 3,98 mmol) y 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,679 g, 5,17 mmol) en isopropanol (13,27 ml) se agitó a 100 °C durante 1 día. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, columna de 120 g de gel de sílice. El disolvente A fue DCM y el disolvente B fue NH₃ 0,1 M en MeOH; B 0-10% durante 15 min; B 10% durante 6 min) para dar 3-[(3-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil]metil)amino]-2,2-dimetilpropanoato de metilo en forma de un sólido pegajoso (1,05 g, rendimiento de 66,1%). MS (m/z) 399.2 (M+H⁺).

30 3-[(5S,7S)-7-[(6-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

35 Una solución de 3-[(3-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil]metil)amino]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,048 g, 2,63 mmol) y CDI (0,853 g, 5,26 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 100 °C durante 1 día. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, columna de 40 g de gel de sílice; disolvente A = DCM; disolvente B = MeOH (NH₃ 0,1 M); B 0-5% durante 15 min; después B 5% durante 5 min) para dar 3-[(5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo en forma de un sólido de color beige (1,06 g, rendimiento de 95%). MS (m/z) 425,2 (M+H⁺).

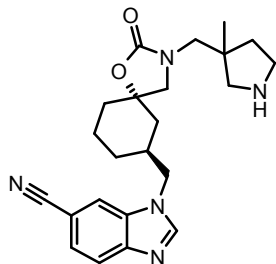
Ácido 3-[(5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il]-2,2-dimetilpropanoico

40 Una suspensión de 3-[(5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,06 g, 2,505 mmol) y trimetilsilanolato potásico (0,482 g, 3,76 mmol) en THF (12,5 ml)

- 5 se agitó a TA durante una noche. El análisis LCMS mostró que la reacción no se había completado. Después, se añadió más cantidad de trimetilsilanolato potásico (0,482 g, 3,76 mmol) y la reacción se agitó durante un día más. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo claro. El sólido se lavó con una mezcla de DCM y Et₂O, y se secó al vacío para dar ácido 3-((5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)-2,2-dimetilpropanoico en forma de un sólido de color amarillo claro. Este producto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (m/z) 411,2 (M+H⁺).

Intermedio 6

1-((5S,7S)-3-[(3-Metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



- 10 3-(((1S,3S)-3-[(6-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil)metil)amino]metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 3-(aminometil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,677 g, 3,16 mmol) y 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,844 g, 3,16 mmol) en isopropanol (5 ml) se calentó a 102 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, columna de 40 g de gel de sílice; Disolvente A: DCM; B: MeOH; B 0-10%: 15 min; B 10%: 10 min) para dar 3-(((1S,3S)-3-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil)metil)amino]metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (950 mg, rendimiento de 62,4%).

- 15 3-((5S,7S)-7-[(6-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

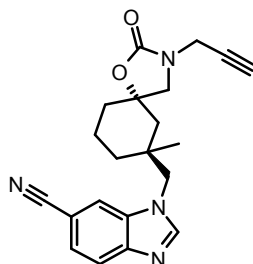
- 20 Se trató 3-(((1S,3S)-3-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-1-hidroxiciclohexanil)metil)amino]metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo con CDI (1,537 g, 9,48 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) a 103 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, columna de 40 g de gel de sílice; Disolvente A: DCM; B: MeOH; B 0-5%: 10 min; B 5%: 10 min) para dar 3-((5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una espuma de color blanco (752 mg, rendimiento de 46,9%). MS (m/z) 508,3 (M+H⁺).

25 1-((5S,7S)-3-[(3-Metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Se trató 3-((5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (747 mg, 1,472 mmol) con ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (4 ml, 16,00 mmol) durante una noche. El rxn se concentró para dar 1-((5S,7S)-3-[(3-metil-3-pirrolidinil)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma crujiente. MS (m/z) 408,2 (M+H⁺). El producto se utilizó sin purificación adicional.

Intermedio 7

1-((5S,7S)-7-Metil-2-oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

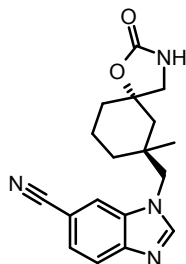


- 35 En un tubo para microondas de 20 ml se añadieron 1-[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (840 mg, 2,99 mmol) y propargilamina (822 mg, 14,93 mmol) en MeOH (5 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 h en una placa caliente. Después, la mezcla de reacción se

5 evaporó para dar directamente una espuma crujiente, se co-distiló 2 x con DCM, se dejó a alto vacío durante 3 h para retirar cualquier MeOH residual y la amina volátil. Después, el residuo de color amarillo se trató con CDI (2,42 g, 14,93 mmol) y se añadió 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante 2 h, después se dejó a TA durante una noche. Después, el análisis LCMS indicó que la reacción no se había completado. Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 6 h. La mezcla (aceite de color naranja oscuro) se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): MeOH 0,5-5%/DCM (30 min), 5% (10 min), sílice 120 g . El producto deseado se eluyó a 18 min. El producto se secó al vacío a TA durante una noche para dar 1-[[[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (109 mg, rendimiento de 5%). MS (m/z) 363 (M+H⁺).

Intermedio 8

1-[[[(5S,7S)-7-Metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



Ruta 1:

15 Puede prepararse 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo usando procedimientos análogos al Ejemplo 4, usando 4-metoxibencilamina como una amina para hacerla reaccionar con 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo.

20 Como alternativa, también puede prepararse 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 12, usando yoduro de metilo como agente de alquilación en lugar de bencil clorometil éter, en la reacción con el enolato de 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato (véase Esquema 8). La modificación al Esquema 8 necesaria para preparar un material enantioméricamente puro está en la etapa del intermedio metanosulfonato de *trans*-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metilo. Esta mezcla racémica (10 g) se separó en los enantiómeros usando cromatografía de SFC quiral (Chiralpak AS-H, Co-

25 disolvente: EtOH (35% Isocrático), 4 ml/min, 8 min/por inyección, Temp. de columna = 40,1 °C, Presión frontal = 133 bar, Presión trasera = 100 bar). El pico 2 dio el enantiómero deseado, metanosulfonato de ((5S,7S)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metilo (4,25 g, 42,5%), en forma de un sólido de color blanco.

30 Una solución de color amarillo de 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (2,012 g, 4,53 mmol) en TFA (20,12 ml) se calentó a 70 °C. La mezcla de reacción se volvió de color pardo oscuro durante la noche. Después, se añadió más cantidad de TFA (5 ml) a la mezcla de reacción. Después de 21 h, se añadió más cantidad de THF (5 ml). Después de 23 h, la reacción se había completado según indicó el análisis LCMS. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. Se

35 añadieron NaOH 2 N (40 ml) y DCM (50 ml) a la mezcla (la capa acuosa tenía pH 13). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): MeOH 1-5%/DCM (30 min), 5% (15 min), sílice 40 g . El producto comenzó a eluirse a los 22 minutos. El producto se secó a alto vacío a 40 °C durante una noche para producir 1-[[[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (729 mg, rendimiento 47,2%). MS (m/z) 325 (M+H⁺).

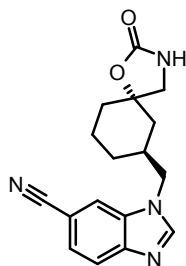
Ruta 2:

45 Una mezcla de carbamato de etilo (0,237 g, 2,67 mmol) y KOtBu (0,259 g, 2,310 mmol) en NMP (8,89 ml) se calentó a 100 °C durante 15 min. Después, se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,500 g, 1,777 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche (se detuvo el calentamiento en cierto punto debido a un apagón de luz a causa de una tormenta). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h más. Se añadió más cantidad de carbamato de etilo (0,237 g, 2,67 mmol) y KOtBu (0,065 g, 0,578 mmol) y se agitó durante 16 h. Después, se añadieron más cantidad de carbamato de etilo (0,237 g, 2,67 mmol) y KOtBu (0,130 g, 1,156 mmol) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 130

- °C durante 2 días. Se añadió más cantidad de carbamato de etilo (0,237 g, 2,67 mmol) y KOtBu (0,065 g, 0,578 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 días más, seguido de la adición de NaOH 2 N (30 ml) y EtOAc (75 ml). Después, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): MeOH 1-3,5%/DCM (18 min), 3,5% (7 min), sílice 25 g. El producto se eluyó a 13 min. El producto se secó a alto vacío a 40 °C durante una noche. Se obtuvo 1-
 5 1-[[[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (336 mg, rendimiento de 55,4%). MS (m/z) 325 (M+H⁺).

Intermedio 9

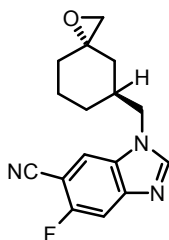
- 10 1-[[[(5S,7S)-7-Metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



- Una suspensión 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (760 mg, 2,84 mmol) en MeOH (8 ml) se trató con amoníaco 7 M en MeOH (1,429 ml, 10,00 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se purgó a sequedad con nitrógeno durante 24 h para dar 1-[[[(1S,3S)-3-(aminometil)-3-hidroxiciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en bruto, que se usó sin purificación adicional. Una solución de 1-[[[(1S,3S)-3-(aminometil)-3-hidroxiciclohexanil]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (808 mg, 2,84 mmol) en THF (24 ml) se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno en tres viales para microondas de 20 ml y se calentó con microondas a 160 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción combinada se concentró a sequedad y se añadieron 50 ml de agua. Después, el sólido se filtró y se lavó con 2 x 10 ml de agua. El sólido se secó al aire a vacío doméstico durante una noche. El compuesto se purificó en cromatografía en columna de fase normal (INCOO CombiFlash Rf, columna de sílice de 120 g, MeOH/DCM 0-10%) para dar 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (856 mg, rendimiento de 97%). La región aromática del espectro de NMR mostró que el producto contenía menos del 8% del diastereómero *cis*. MS (m/z) 311,1 (M+H⁺).
- 15
20
25

Intermedio 10

- 1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil]-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



1-Bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzene

- 30 A una solución en agitación de 2-bromo-1,4-difluoro-benceno (98,6 g, 510,88 mmol) en 1,2 l de H₂SO₄ concentrado se le añadió en porciones KNO₃ a 0 °C. Después de esta adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h más. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (95 g, rendimiento de 78,1%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,87 (dd, 1H), 7,52-7,57 (dd, 1H).
- 35

2,5-Difluoro-4-nitrobenzonitrilo

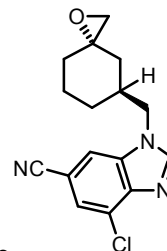
- Una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (95 g, 399 mmol) y CuCN (71,8 g, 798 mmol) en NMP (700 ml) se fijó a una base de aceite precalentada a 160 °C y se agitó a 160 °C en una atmósfera de N₂ durante 450 min. La mezcla se enfrió a TA, se cargó con Na₂SO₄ (300 g) y MTBE (1 l), y se agitó durante 15 min más. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se cambió con 800 ml de agua y después la capa acuosa separada se extrajo con
- 40

MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material se recrystalizó en EtOH/agua (2/1) para producir 2,5-difluoro-4-nitro-benzonitrilo (50 g, rendimiento de 68%) en forma de un sólido de color pardo pálido. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96-7,95 (dd, 1H), 7,67-7,64 (dd, 1H).

5 1-((3S,5S)-1-Oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Puede prepararse 1-((3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo usando procedimientos análogos a los que se han descrito para el Intermedio 4. MS (m/z) 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio 11



4-cloro-1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

10 4-Amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo

Una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (25,13 g, 185 mmol) y NCS (24,65 g, 185 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se agitó a 86 °C (reflujo) durante 5 h. El análisis LCMS mostró ~17% de material de partida restante. Se añadió más cantidad de NCS (0,2 equiv.) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró parcialmente y el residuo se repartió entre NaOH al 5% (100 ml) y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un sólido de color rosa. El espectro de NMR mostró que aun quedaba algo del producto secundario del succinimato. El producto en bruto se lavó con H_2O y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de un sólido de color beige. Este producto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (m/z) 171,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-Cloro-5-fluoro-4-nitrobenzonitrilo

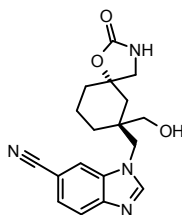
20 Se calentó perborato sódico tetrahidrato (131 g, 851 mmol) en ácido acético (200 ml) a 60 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (29,02 g, 170 mmol) en ácido acético (500 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis LCMS indicó que la reacción mostraba ~50% de conversión. Se añadió más cantidad de perborato sódico tetrahidrato (14,4 g) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Después, se añadió más cantidad de perborato sódico tetrahidrato (70 g) y la reacción se agitó a 80 °C durante 5 h, seguido de TA durante 2 días. Después, la reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x), salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Cuando se evaporó la mayor parte del ácido acético, se añadió agua al residuo. El precipitado de color naranja se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó al aire para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color naranja. El análisis NMR mostró que el producto estaba contaminado con ~10% de material de partida. Este producto se usó sin ninguna purificación.

4-Cloro-1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Puede prepararse 4-cloro-1-[(3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]oct-5-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo usando procedimientos análogos a los que se han descrito para el Intermedio 4. MS (m/z) 302,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio 12

35 1-[[[(5S,7R)-7-(Hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



3-Hidroxiciclohexanecarboxilato de metilo

Se añadieron 3-hidroxiciclohexanecarboxilato de metilo (70,0 g, 460 mmol) y rodio sobre alúmina (7,5 g, 460 mmol) a un matraz Parr de 2 l purgado con nitrógeno. Se añadió cuidadosamente etanol (300 ml) y después el matraz se agitó a una presión de hidrógeno (55 psi) en el hidrogenador Parr durante 18 h. El matraz Parr se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el eluyente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto que se usó sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,64-1,83 (m, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 1H).

3-Oxociclohexanecarboxilato de metilo

Se combinaron óxido de rutenio (IV) hidrato (1,47 g, 11,1 mmol) y bromato sódico (100 g, 664 mmol) en éter dietílico (600 ml) y agua (300 ml). La mezcla de color negro resultante se agitó durante 10 min y después se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió 3-hidroxiciclohexanecarboxilato de metilo (35 g, 221 mmol) en éter (para llevar el volumen total a 100 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción enfriada con hielo. No se dejó que la temperatura se pusiera por encima de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h con la temperatura de reacción a ~15 °C. Se añadió cuidadosamente isopropanol a la mezcla de reacción a una velocidad necesaria para mantener la temperatura de reacción a ~27 °C. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-oxociclohexanecarboxilato de metilo (34,5 g, rendimiento de 100%) que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,52 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 2,23 - 2,42 (m, 2H), 1,98 - 2,15 (m, 2H), 1,82 (d, J = 10,29 Hz, 1H), 1,61 - 1,77 (m, 1H).

1-Oxaespiro[2,5]octane-5-carboxilato de metilo

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (53,3 g, 242 mmol) en DMSO seco (300 ml) en una atmósfera de N₂, se le añadió en porciones hidruro sódico (9,69 g, 242 mmol) durante 30 min. Esta mezcla de color amarillo claro se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 3-oxociclohexanecarboxilato de metilo (29,0 g, 186 mmol) mientras se mantenía la temperatura a, o por debajo de, 27 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó templar suavemente a TA y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-oxaespiro[2,5]octane-5-carboxilato de metilo (31,8 g, rendimiento 85%) que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,65 (d, J = 1,76 Hz, 2H), 2,00 (dd J = 11,8, 13,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,40 - 1,56 (m, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 1H).

3-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo

A 1-oxaespiro[2,5]octane-5-carboxilato de metilo (5 g, 29,4 mmol) (aproximadamente 6:1 de *trans:cis*) disuelto en MeOH (8,39 ml) se le añadió 4-metoxibencilamina (4,03 g, 29,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C detrás de una protección contra impactos durante 18 h. Después, la reacción se enfrió a TA y se concentró. El compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): MeOH 0-10%/DCM (35 min), 10% (20 min), sílice 120 g. El producto comenzó a eluirse a los 41 minutos y las fracciones puras se concentraron para producir un aceite de color naranja (5,693 g). El aceite se disolvió en 1,4-dioxano (50,4 ml) y CDI (9,53 g, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. Después, la reacción se concentró para dar un sólido de color naranja y se añadieron EtOAc (150 ml) y HCl 1 N (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 x 100 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): acetato de etilo 5-35%/hexanos (30 min), 80 g de sílice para obtener 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro (5,05 g, rendimiento de 49%). MS (m/z) 334,0 (M+H⁺).

3-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo

A una solución de 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo (5,05 g, 15,15 mmol) en THF (38,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica, (1 M en THF, 45,4 ml, 45,4 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió bencil clorometil éter (7,12 g, 45,4 mmol). Después de 1 h, la reacción se detuvo lentamente con agua (5 ml). Después, se añadió NaCl ac. saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): acetato de etilo 10-25%/hexanos (30 min), 25% (5 min.), 25-45% (15 min), 45% (5 min), sílice 120 g. El producto se eluyó en 45 minutos. Se obtuvo 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo brillante (4,62 g, rendimiento de

64%) y los análisis NMR y LCMS fueron 95% limpios para el producto *trans*. MS (m/z) 454,0 (M+H⁺).

7-(Hidroximetil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona

5 A una solución de 3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de metilo (6,523 g, 14,38 mmol) en THF (27,9 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se le añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 71,9 ml, 71,9 mmol) durante 10 minutos y se agitó durante 2 días. Después, la reacción se detuvo lentamente con agua (5 ml), seguido de la adición de HCl 2 N (200 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. A la solución en THF (27,9 ml) se le añadió borohidruro de litio (2 N en THF, 10,79 ml, 21,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se calentó a 50 °C. El borohidruro de litio adicional (2 N en THF, 3,6 ml, 7,19 mmol) se añadió. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó lentamente con HCl 2 N (100 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, la mezcla se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): acetato de etilo 10-80%/hexanos (30 min), 80% (5 min), sílice de 80 g. El producto se eluyó a los 26 minutos para producir 7-(hidroximetil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona en forma de un aceite incoloro (5,2 g, rendimiento de 81%). MS (m/z) 426,1 (M+H⁺).

Metanosulfonato de (3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metilo

20 A una solución de 7-((benciloxi)metil)-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (5,26 g, 12,36 mmol) en DCM (56 ml) a TA se le añadió DIEA (4,32 ml, 24,7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,25 ml, 16,1 mmol). Después de 1 h, se añadió HCl 2 N (100 ml) a la reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc 10-70%/hexanos, gradiente de 30 min; EtOAc 70%/hexanos, 5 min; elusión de 60 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar metanosulfonato de (3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metilo (5,71 g, rendimiento de 87%). MS (m/z) 504,2 (M+H⁺).

7-(Azidometil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona

30 A una solución de color naranja brillante de metanosulfonato de (7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metilo (5,71 g, 11,3 mmol) en DMSO (45,4 ml) se le añadió azida sódica (2,21 g, 34,0 mmol). La reacción se calentó a 120 °C detrás de una protección contra impactos. Después de 4 días, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con 1:1 de EtOAc:Et₂O (150 ml). Esta mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 7-(azidometil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (4,78 g, rendimiento en bruto 89%), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 451,0 (M+H⁺).

7-(Aminometil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-7-[[fenilmetil]oxi]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona

35 A una solución de color naranja de 7-(azidometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (4,78 g, 10,6 mmol) en MeOH (141 ml) se le añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (2,52 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y con agitación rápida, se añadió borohidruro sódico (0,802 g, 21,2 mmol) en 4 porciones. La reacción cambió de verde a negro con desprendimiento de gas significativo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró y se trató con NaOH 1 N (100 ml) y EtOAc (300 ml). Se formó una suspensión de color verde, que se filtró a través de celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (4,27 g, rendimiento en bruto 90%) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 425,1 (M+H⁺).

45 3-[[3-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]amino]-4-nitrobenzonitrilo

50 A una solución de color amarillo claro de 7-(aminometil)-7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (4,27 g, 10,1 mmol) en acetonitrilo (67,1 ml) se le añadió carbonato potásico (2,78 g, 20,1 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (2,51 g, 15,1 mmol) y la reacción se agitó a TA. Después de agitar durante 15 h, la reacción se filtró a través de una frita. Los extractos inorgánicos recogidos se lavaron con DCM/EtOAc. El filtrado de concentró sobre florisilo y se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc 20-55%/hexanos, gradiente de 30 min; EtOAc 55%/hexanos, 5 min; elusión de 60 ml/min; detección a 254 nm) para proporcionar 3-[[3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]amino]-4-nitrobenzonitrilo (5,02 g, rendimiento de 83%) en forma de un aceite de color naranja-rojizo. MS (m/z) 571,0 (M+H⁺).

55

1-[(3-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

5 A una suspensión de color naranja de 3-((7-((benciloxi)metil)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzocarbonitrilo (5,02 g, 8,80 mmol) en MeOH (74,9 ml) se le añadió hierro (4,91 g, 88,0 mmol), ortoformiato de trimetilo (9,72 ml, 88,0 mmol), y ácido fórmico (3,37 ml, 88 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 17 h y se encontró que tenía un 90% de conversión en el producto según LCMS. Se añadieron más cantidad de hierro (0,98 g, 17,6 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,94 ml, 17,6 mmol) a la reacción. Después de 2 h, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. El material en bruto se suspendió en NaOH 2 N (75 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre florisilo para purificación en una columna de sílice de 80 g (EtOAc 25-100%/hexanos, gradiente de 25 min; EtOAc 100%, 10 min; elusión de 60 ml/min; detección a 254 nm), produciendo 1-[(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (3,51 g, rendimiento del 70,3%) en forma de una espuma de color amarillo. MS (m/z) 551,1 (M+H⁺).

15 1-[(2-Oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

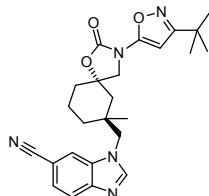
20 A una solución incolora de 1-[(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (1,55 g, 2,81 mmol) en acetonitrilo (28,1 ml) se le añadió nitrato amónico de cerio (3,09 g, 5,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 22 h. Después, la reacción se enfrió a TA y la suspensión de color naranja se filtró usando filtración al vacío de Buchner. El sólido se enjuagó con MeCN (3 x 20 ml) y el filtrado se concentró para producir un aceite vidrioso de color naranja. Después, se añadieron acetato de etilo (75 ml) y NaOH 2 N (50 ml). La mezcla se filtró usando filtración al vacío de Buchner. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La capa orgánica concentrada se cargó en florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): metanol 1-4%/diclorometano (25 min), 40 g sílice. El producto se eluyó a 11 minutos para producir 1-[(2-oxo-7-[[fenilmetil]oxi]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color naranja (653 mg, rendimiento del 51%). MS (m/z) 431,0 (M+H⁺).

1-[(5S,7R)-7-(Hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

30 A una suspensión de color naranja brillante de 1-((7-((benciloxi)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,120 g, 0,279 mmol) en 1,4-dioxano (2,157 ml) se le añadió ácido bromhídrico concentrado (0,631 ml, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 17 h. Después, la reacción se enfrió a TA. A continuación, se añadió NaOH 6 N hasta que el pH se ajustó a 13 y después la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice: metanol 1-5%/diclorometano (25 min), 4 g sílice. El producto se eluyó pronto en 2-10 minutos. A continuación, el compuesto se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice: metanol 1-10%/diclorometano (30 min), 12 g sílice. El producto no se eluyó de forma limpia, pero si que produjo 1-[(5S,7R)-7-(hidroximetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (70% puro, 62 mg, rendimiento de 46%). MS (m/z) 341,0 (M+H⁺).

40 Ejemplo 1

1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;



[3-(1,1-Dimetiletil)-5-isoxazolil]imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)

45 Se disolvieron 5-amino-3-*tert*-butylisoxazol (50 g, 357 mmol) y Boc₂O (174 ml, 749 mmol) en diclorometano (DCM) (300 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadieron TEA (54,7 ml, 392 mmol) y DMAP (0,436 g, 3,57 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de 18 h de agitación, se añadió más cantidad de Boc₂O (5 g, 35,7 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de Boc₂O (2 g, 14,3 mmol) y la reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió y se evaporó tres veces con tolueno y el residuo se secó a alto vacío para obtener [3-(1,1-dimetiletil)-5-

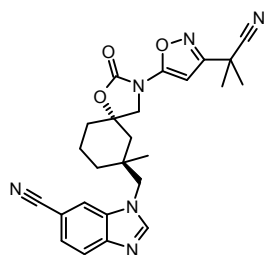
isoxazolil]imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en forma de un sólido (116,6 g, rendimiento de 96%). MS (m/z) 341,2 (M+H⁺).

1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletilo)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

5 En un matraz de 250 ml se añadió *terc*-butóxido potásico (7,18 g, 64,0 mmol), [3-(1,1-dimetiletilo)-5-isoxazolil]imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (21,78 g, 64,0 mmol) y 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (15 g, 53,3 mmol), seguido de NMP (142 ml). La reacción se agitó a 115 °C durante 19 h y después se enfrió a TA, se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 2 veces más con DCM. Los extractos de DCM combinados se combinaron, la lavaron con agua, después salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el residuo, que contenía NMP. Al residuo se le añadieron aproximadamente 150 ml de ACN, después, se añadió lentamente agua hasta que la suspensión se volvió turbia. A la solución turbia se le añadió una pequeña semilla cristalina y el volumen de la solución se incrementó lentamente añadiendo 1 l de agua. La solución se agitó a TA durante aproximadamente 2 h y después se filtró. Los sólidos se añadieron a un matraz de 1 l, seguido de 400 ml de IPA. La solución se calentó a reflujo, después se enfrió a TA y se añadió agua hasta un volumen de ~900 ml. La solución se agitó durante ~30 min y después los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se añadió a un embudo de separación y se extrajo con DCM para retirar cualquiera de los extractos orgánicos restantes. Los sólidos de color castaño resultantes se añadieron a un matraz de 500 ml y se suspendieron en 200 ml de IPA durante una noche. A día siguiente, la suspensión se filtró y se concentró. El filtrado se concentró para dar 2,5 g de residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (INCOO) (Columna 1): columna de 120 g, MeOH 0-10%/DCM durante 30 min. El sólido (12 g) se purificó por INCOO (Columna 2): columna de 330 g, MeOH 0-10%/DCM durante 60 min. El residuo del licor madre de la 2^a cristalización se purificó por INCOO (Columna 3), usando una columna de 330 g que usaba las mismas condiciones de antes. Todas las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar un sólido de color pardo que contenía impurezas. Las fracciones impuras de las columnas 1 y 2 se combinaron y se purificaron de nuevo en una columna de 120 g (Columna 4). Las fracciones impuras se purificaron en otra columna de 120 g (Columna 5). Todas las fracciones que contenían producto de las columnas 5 y 3 se combinaron y se purificaron por SFC. Todas las fracciones puras aisladas de las columnas 1, 2 y 4 se combinaron y se concentraron. Al residuo se le añadieron ~250 ml de IPA, la mezcla se calentó a 80 °C y después se enfrió lentamente a TA. El producto formó cristales de color blanco. La solución se agitó a TA durante 1 h, después se enfrió a 5 °C con un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h, después el sólido se retiró por filtración, se lavó con IPA y se secó a presión reducida para dar el producto deseado en forma un sólido de color blanquecino (11 g). El filtrado se concentró para dar un residuo de color pardo. Todas las fracciones que contenían el producto deseado de las columnas 5 y 3 se combinaron junto con el filtrado y se purificaron por SFC. La concentración del MeOH de la SFC dio el producto en forma residuo de color blanquecino. El residuo se disolvió en IPA y se añadió a los 11 g de sólidos recogidos anteriormente. El material se suspendió en IPA durante ~2 h, después se filtró y los sólidos se lavaron con IPA. Después, los sólidos se secaron a presión reducida para dar 1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletilo)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (14,58 g, rendimiento de 60,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 1,25, 8,28 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,83 (c, 2H), 2,09 (s a, 1H), 1,93 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,64 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,36 - 1,49 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,28 (s, 3H). MS (m/z) 448,2 (M+H⁺).

Ejemplo 2

1-(((5S,7S)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



45

[3-(1-Ciano-1-metiletilo)-5-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvieron 2-(5-amino-3-isoxazolil)-2-metilpropanenitrilo (1,5 g, 9,92 mmol) y Boc₂O (2,304 ml, 9,92 mmol) en DCM (25 ml). Se añadieron trietilamina (1,383 ml, 9,92 mmol) y DMAP (0,012 g, 0,099 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla se concentró, se recogió con DCM y se concentró. El producto (2,4 g) se utilizó sin purificación adicional. MS (m/z) 252,2 (M+H⁺).

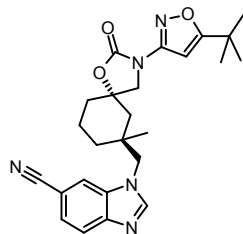
50

1-(((5S,7S)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Se añadieron 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,355 mmol) y *tert*-butóxido potásico (51,8 mg, 0,462 mmol) a un vial para microondas de 20 ml con purgado de nitrógeno. Después, se añadió [3-(1-ciano-1-metiletil)-5-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (357 mg, 1,422 mmol) disuelto en NMP (3 ml). El vial se cerró y se calentó a 125 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de RP Gilson; MeCN 10-90%/H₂O, 0,1% de TFA para producir 10,9 mg de producto. La reacción se repitió usando procedimientos similares a los anteriores, usando 150 mg de 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo y 3 equivalentes de [3-(1-ciano-1-metiletil)-5-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. La reacción se calentó durante 3 h. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de RP Gilson; MeCN 10-90%/H₂O, 0,1% de TFA, 30 x 150 mm, Waters Sunfire, 40 ml/min, 14 min. Se concentraron las fracciones y la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo se aisló (55 mg, rendimiento de 25,7%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,08 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,60 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,61 (m, 1H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,28 (s, 3H). MS (m/z) 459,3 (M+H⁺).

Ejemplo 3

1-(((5S,7S)-3-[5-(1,1-Dimetiletil)-3-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



20

[5-(1,1-Dimetiletil)-3-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvieron 5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolamina (500 mg, 3,57 mmol), Boc₂O (0,828 ml, 3,57 mmol), DMAP (4,36 mg, 0,036 mmol) y TEA (0,497 ml, 3,57 mmol) en DCM (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se evaporó y se usó [5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo sin purificación. MS (m/z) 241,2 (M+H⁺).

25

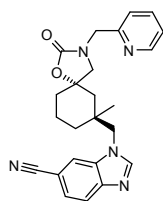
1-(((5S,7S)-3-[5-(1,1-Dimetiletil)-3-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

Se añadieron 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,533 mmol), [5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (320 mg, 1,333 mmol) y *tert*-butóxido potásico (78 mg, 0,693 mmol) a un vial para microondas de 10 ml mientras se purgaba con nitrógeno. Después, se añadió NMP (3 ml) y los viales se taparon y se calentaron a 125 °C durante 16 h. La reacción se filtró y se purificó para dar 42 mg (13,3%) de 1-(((5S,7S)-3-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,43 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 2H), 2,04 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,40 - 1,63 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,18 (s, 3H). MS (m/z) 448,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 4

1-[[[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



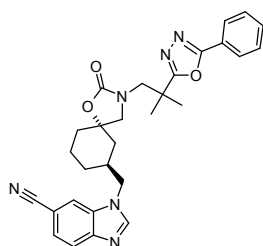
Un vial Microsome de 5 ml se cargó con 1-[[[(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,355 mmol), (2-piridinilmetil)amina (38,4 mg, 0,355 mmol) y MeOH (4 ml). El tubo se cerró

40

herméticamente y se calentó a 120 °C durante 18 h. Después, la reacción se enfrió, se concentró y se destiló azeotrópicamente con DCM (3 x). El aminoalcohol en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (4,00 ml), se añadió CDI (288 mg, 1,777 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C en tubos cerrados herméticamente durante 24 h. Después, se retiró el dioxano y el producto se aisló por HPLC de Waters (MeCN 10-30%/H₂O para B y MeCN 10-50%/H₂O para A, 16 min, 0,1% de TFA, columna Sunfire) para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (37 mg, rendimiento de 15,37%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 - 8,29 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,04 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 1,81 - 1,99 (m, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 1H), 1,59 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,28 - 1,43 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). MS (m/z) 416,0 (M+H⁺).

Ejemplo 5

1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

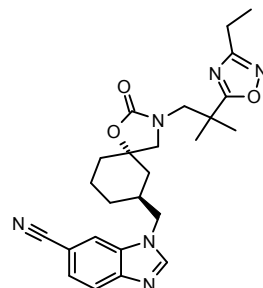


A una solución de ácido 3-((5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)-2,2-dimetilpropanoico (150 mg, 0,334 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron benzoil hidrazina (45,4 mg, 0,334 mmol) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (113 mg, 0,667 mmol). Después de agitar durante 15 min a TA, se añadió TEA (0,233 ml, 1,668 mmol) durante un periodo de 2 min y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. A continuación, se añadió NaHCO₃ y la reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Waters, columna Sunfire C-18, OBD, MeCN 20-60% en agua (0,1% de TFA), 16 min, con dilución de columna, caudal = 45 ml/min).

Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento de 10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,00 - 8,12 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 3H), 4,22 (ddd, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,60 - 1,76 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,78 Hz, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (m, 1H). MS (m/z) 511,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

1-(((5S,7S)-3-[2-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

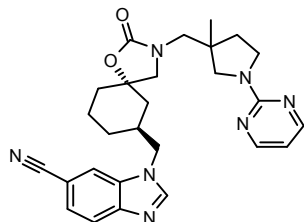


Se agitaron ácido 3-((5S,7S)-7-[(6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)-2,2-dimetilpropanoico (200 mg, 0,381 mmol), HATU (217 mg, 0,572 mmol) y DIEA (0,200 ml, 1,144 mmol) en DCM (4 ml) durante 30 min a TA. Se añadió *N*-hidroxipropanimidamida (50,4 mg, 0,572 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Después, las capas orgánicas se secaron Na₂SO₄ y se filtraron y el filtrado se concentró. Los residuos se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml) y se calentaron a 108 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (Waters, columna Sunfire C-18, OBD, MeCN 20-60% en agua (0,1% TFA), 16 min, con una dilución en columna, caudal 45 ml/min). Las fracciones que contenían los productos deseados se concentraron para dar sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-[2-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-

5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo, en forma de un sólido de color blanco (108 mg, rendimiento de 48,1%). MS (m/z) 463,3 (M+H⁺).

Ejemplo 7

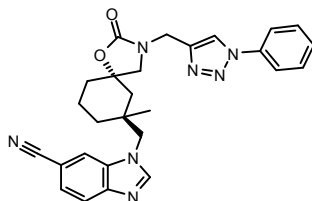
5 1-(((5S,7S)-3-[[3-metil-1-(2-pirimidinil)-3-pirrolidinil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



10 Una suspensión de 1-(((5S,7S)-3-[[3-metil-3-pirrolidinil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,1 g, 0,208 mmol), 2-cloropirimidina (0,026 g, 0,229 mmol) y carbonato de cesio (0,203 g, 0,624 mmol) en NMP (1 ml) se introdujo en un reactor de microondas durante 1 h a 120 °C. Después, se añadió DIEA (0,5 ml) y la mezcla de reacción se sometió a microondas durante 30 min a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-[[3-metil-1-(2-pirimidinil)-3-pirrolidinil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo (55,6 mg, 44,5%). MS (m/z) 486,3 (M+H⁺).

Ejemplo 8

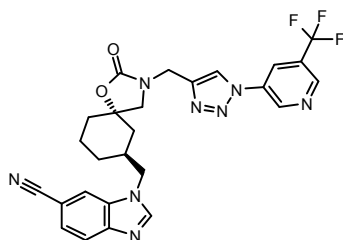
15 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



20 A una suspensión de color amarillo de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,105 g, 0,232 mmol) en DMSO (2,086 ml), en un vial para microondas, se le añadieron yodobenceno (0,047 g, 0,232 mmol), azida sódica (0,015 g, 0,232 mmol), D,L-prolina (5,34 mg, 0,046 mmol), carbonato sódico (4,91 mg, 0,046 mmol), L-ascorbato sódico (4,59 mg, 0,023 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidrato (5,79 mg, 0,023 mmol) y agua (0,232 ml). El vial se cerró y se calentó térmicamente a 65 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción era una solución de color pardo oscuro. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió 1 ml de DMSO y después la mezcla se filtró usando un filtración en un embudo Buchner. El filtrado se purificó usando HPLC prep. de Gilson: CH₃CN 30-40%/H₂O, 0,1% de TFA, Sunfire C18 de 30 x 150 mm, 25 ml/min, 15 min para producir la sal TFA de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo, que se obtuvo en forma de una espuma de color naranja (15,8 mg, rendimiento de 10,9%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,55 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,29 (dd, J = 8,0, 16,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,67 (m, 3H), 1,25 - 1,47 (m, 3H), 1,02 (s, 3H). MS (m/z) 482 (M+H⁺).

Ejemplo 9

35 1-(((5S,7S)-2-Oxo-3-[[1-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



1-[[{(5S,7S)-2-Oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

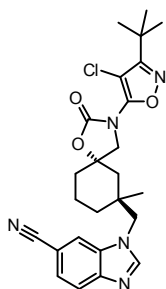
A una solución de 5-(trifluorometil)-3-piridinamina (0,150 g, 0,925 mmol) en EtOAc (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después una solución de nitrito sódico (0,192 g, 2,78 mmol, 3 equiv.; disuelto en 1 ml de agua) se añadió durante 2 min. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, una solución de azida sódica (0,180 g, 2,78 mmol) (3 equiv.; disuelta en 1 ml de agua) se añadió durante 5 min. Después de 1 h, una solución de Na₂CO₃ 10% se añadió a la mezcla para hacer que la solución tuviera pH 9-10. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se puso a alto vacío durante 30 min. Se obtuvo 1-[[{(5S,7S)-2-oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un aceite de color naranja oscuro de poca viscosidad (100 mg, rendimiento de 57%).

1-[[{(5S,7S)-2-Oxo-3-({1-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

A una solución de color naranja de 1-[[{(5S,7S)-2-oxo-3-(2-propin-1-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,100 g, 0,287 mmol) (93:7 de trans:cis) en *tert*-butanol (1,435 ml) y agua (1,435 ml), en un vial, se le añadieron 3-azido-5-(trifluorometil)piridina (0,054 g, 0,287 mmol), L-ascorbato sódico (0,011 g, 0,057 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,014 g, 0,057 mmol) y agua (1,435 ml). Después de 18 h, se añadió 1 ml de MeOH y la mezcla se filtró al vacío usando un embudo Buchner pequeño. El filtrado se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc CR 25 mm con una membrana PTFE de 0,2 µm y se purificó mediante HPLC prep. de Gilson: CH₃CN 25-45%/H₂O, 0,1% de TFA, Sunfire C18 30 x 150 mm, 25 ml/min, 15 min para producir la sal TFA de 1-[[{(5S,7S)-2-oxo-3-({1-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color naranja (18,1 mg, rendimiento de 9,2%). MS (m/z) 537 (M+H⁺).

Ejemplo 10

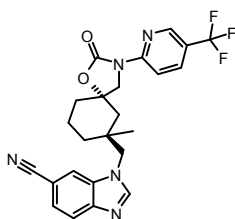
1-[[{(5S,7S)-3-[4-cloro-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



En un vial se añadió 1-[[{(5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (85 mg, 0,190 mmol) y cloroformo (950 µl) a TA, seguido de NCS (25,4 mg, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA, seguido de 65 °C durante 5 h. Después de 22 h de reacción a 65 °C, la mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN 30-80%/H₂O, modificador de 0,1% de TFA, columna Sunfire 18 de 30 x 150 mm) y se obtuvo la sal TFA de 1-[[{(5S,7S)-3-[4-cloro-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (62,4 mg, rendimiento de 54%). MS (m/z) 482,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

1-[[{(5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

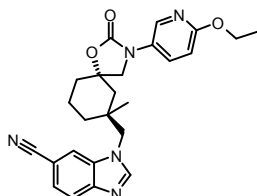


Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-[[{(3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,533 mmol), [5-(trifluorometil)-2-piridinil]carbamato de etilo (137 mg, 0,586 mmol), KOtBu (90 mg, 0,800 mmol) y NMP (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se

repartió entre agua y DCM, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se eluyeron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por HPLC MDAP (TFA al 0,1 %, 16 min, MeCN 30-70%/H₂O, columna Sunfire) para proporcionar la sal TFA de 1-((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido (75 mg, rendimiento de 22,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 1,13, 8,41 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,92 - 4,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 1,38 - 1,56 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). MS (m/z) 470 (M+H⁺).

Ejemplo 12

10 1-((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



1-((1S,3S)-3-((6-(etiloxi)-3-piridinil)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

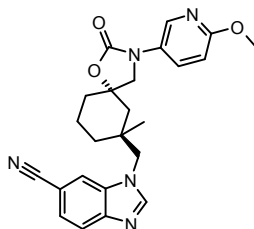
15 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,533 mmol), 6-(etiloxi)-3-piridinamina (221 mg, 1,599 mmol) y MeOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó con gel de sílice (40 g), cargando y eluyendo inicialmente en DCM hasta MeOH 6%/DCM sobre 18 volúmenes de columna para proporcionar 1-((1S,3S)-3-((6-(etiloxi)-3-piridinil)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) 420 (M+H⁺).

1-((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

20 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-((1S,3S)-3-((6-(etiloxi)-3-piridinil)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (78 mg, 0,186 mmol), DCA (151 mg, 0,930 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120 °C durante 24 h y después mezcla de reacción se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó por HPLC MDAP (TFA al 0,1%, 16 min, MeCN 10-50%/H₂O, columna Sunfire) para proporcionar sal TFA de 1-((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color crema (31 mg, rendimiento de 28,3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s a, 1H), 8,64 (dd, J = 1,76, 9,29 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 6,86 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 12,0, 20,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 1,94 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 4,0, 16,0 Hz, 1H), 1,48 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,41 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H). MS (m/z) 446 (M+H⁺).

Ejemplo 13

1-(((5S,7S)-3-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



35 Ruta 1:

(6-Metoxipiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

40 En un matraz de 500 ml se cargaron THF (206 ml), 6-metoxipiridin-3-amina (25 g, 191 mmol) y Boc₂O (48,9 ml, 210 mmol). La solución oscura se calentó a reflujo durante 18 h, después se enfrió a TA y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en la ISCO-RF: carga líquida, columna de 330 g, EtOAc 0-10%/Hexano durante 30 min. La concentración de las fracciones que contenían el producto proporcionó (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. Este material se usó sin purificación.

adicional.

1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

5 En un vial de 4 ml se añadieron NMP (1997 μ l), (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (448 mg, 1,997 mmol) y *tert*-butóxido potásico (213 mg, 1,898 mmol) a TA. Después de agitar durante ~1 min a TA, se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (281 mg, 0,999 mmol). Después, la solución se agitó a 55 °C y se agitó durante 17 h. La solución resultante se enfrió a TA, se diluyó con 2 ml de MeCN, después se purificó en HPLC: MeCN 20-60%/agua, durante 14 min, columna Sunfire C-18, TFA de 0,1%. Las fracciones que contenían el producto se añadieron a un embudo de separación, se diluyeron con DCM y NaHCO₃ saturado. La capa de DCM se separó, se pasó a través de un separador de fases y se concentró para dar 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (145 mg, rendimiento de 34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 2,14 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 2,00 (m, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1,36 - 1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). MS (m/z) 432,2 (M+H⁺).

Como alternativa, puede obtenerse 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente, excepto por el uso de 1,0 equiv. de KOtBu y 1,25 equiv. de amina Boc, y calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C durante 6 h.

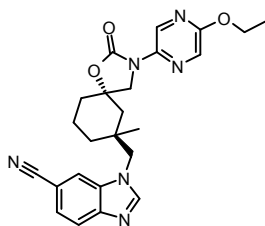
20 Ruta 2:

1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

25 A una solución de (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (5,98 g, 26,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a -78 °C, en una atmósfera de N₂, se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (10,66 ml, 26,7 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 20 min, a la mezcla se le añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (6,0 g, 21,33 mmol) seguido de *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) (20,00 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 días y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Al residuo se le añadieron 250 ml de *i*-PrOH, se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a TA durante 2 días. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (7,43 g, rendimiento de 79%).

Ejemplo 14

35 1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



Ruta 1:

(5-Cloro-2-pirazinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

40 En un matraz de 500 ml se cargaron THF (83 ml), 5-cloropirazin-2-amina (10 g, 77 mmol) y Boc₂O (19,71 ml, 85 mmol). La solución oscura se calentó a reflujo durante 48 h, después se enfrió a TA, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en la INCOO RF (carga líquida, columna de 330 g, EtOAc 0-10%/Hexano durante 30 min). La concentración de las fracciones que contenían el producto proporcionó (5-cloro-2-pirazinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. Este material se usó sin mayor purificación. Se recuperaron aproximadamente 5 g del material de partida. El resto del material era una mezcla de productos.

(5-Etoxipirazin-2-il)carbamato de etilo

Los productos mixtos de (5-cloro-2-pirazinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo se combinaron y se sometieron a reflujo en etóxido sódico al 24% durante 5 días, después se enfriaron a TA, se neutralizaron con HCl y el producto se extrajo con DCM. El DCM se lavó con NaHCO₃ saturado, después se concentró para proporcionar un residuo de color negro. La adición de EtOAc proporcionó sólidos que se retiraron por filtración, se lavaron con EtOAc para dar (5-etoxipirazin-2-il)carbamato de etilo en forma de un sólido de color pardo (3,5 g, 42,9%).

1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de 10 ml se añadieron NMP (7,11 ml), (5-etoxipirazin-2-il)carbamato de etilo (0,863 g, 4,09 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,399 g, 3,55 mmol) a TA. Después de agitar durante ~5 min a TA, se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (1 g, 3,55 mmol). Después, la solución se calentó a 70 °C (baño de aceite) y se agitó durante 7 h. A las 7 h, la temperatura se tomó a 80 °C, después a 8 h, se tomó a 90 °C. La mezcla se dejó en agitación a 90 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución de 50 ml de IPA/Agua (1:1) que contenía una pequeña semilla cristalina. La mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche. Al día siguiente, los sólidos se retiraron por filtración, se secaron a presión reducida para dar 1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo muy claro (968 mg, rendimiento de 61%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, *J* = 1,25 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 1,25, 8,28 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,03 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 13,80 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H), 1,64 - 1,73 (m, 3H), 1,49 - 1,53 (m, 2H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H). MS (*m/z*) 447.2 (M+H⁺).

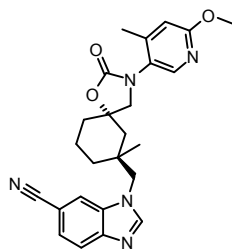
Ruta 2:

1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una suspensión de (5-etoxipirazin-2-il)carbamato de etilo (2,102 g, 9,95 mmol) en THF (7 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota *n*-butillitio 2,5 N en hexanos (3,84 ml, 9,60 mmol) durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 15 y se dejó calentar a TA. Se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (2 g, 7,11 mmol) en forma de un sólido, seguido de NMP (7,00 ml). El producto resultante se calentó a 75 °C, punto en donde se volvió una solución. El recipiente de reacción contenía un ventilador y no un condensador para permitir la retirada de THF y hexanos, para aumentar la velocidad de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante dos días. La reacción se enfrió, se diluyó con 20 ml de IPA y se vertió en 40 ml de agua en agitación. Se añadió más cantidad de agua hasta que un sólido se precipitó de la solución (también se formó un aceite). La mezcla oleosa se agitó durante una noche. Se añadió acetato de etilo para disolver el producto y los licores resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 3,2 g de un sólido de color pardo. El sólido se cristalizó en MeCN caliente (40 ml) para proporcionar 1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1,1 g, 2,340 mmol, rendimiento del 32,9%) en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 15

1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



Ruta 1:

[4-Metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]carbamato de etilo

En un matraz de 100 ml se añadió 4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinamina (850 mg, 6,15 mmol), piridina (10 ml) y después cloroformiato de etilo en porciones (0,650 ml, 6,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre cloruro de amonio y DCM, y la capa acuosa se

extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se eluyeron a través de un separador de fases y después se concentraron para proporcionar [4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]carbamato de etilo (1,223 g, rendimiento de 90%).

5 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de (6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de etilo (0,593 g, 2,82 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,275 g, 2,452 mmol) en NMP (4,90 ml) se agitó a TA durante 5 min antes de añadir 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,69 g, 2,452 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h, después a 70 °C durante 2,5 h y después a 85 °C durante 16 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC (Waters, columna Sunfire C-18, OBD, 20-60% de MeCN en agua (TFA al 0,1%), 16 min, con una dilución de Columna At, caudal 45 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se basificaron libremente con NaHCO₃, se extrajeron con DCM, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La espuma resultante se cristalizó mediante agitación con una solución de 1/3 de DCM/isopropanol (total de 4 ml) en un vial sin tapar durante una noche. La mezcla turbia resultante se concentró a ~2 ml de volumen y después se agitó durante 1 h. Los sólidos de color rosa claro resultantes se recogieron por filtración y se secaron a alto vacío durante 2 h para dar 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 1,25, 8,28 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,01 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 1,63 - 1,77 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,50 (d, J = 13,80 Hz, 1H), 1,37 - 1,42 (m, 4H). MS (m/z) 446,2 (M+H⁺).

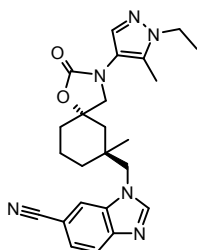
Ruta 2:

1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml en una atmósfera de N₂, equipado con un termómetro y un septo, se añadió (6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,059 g, 4,44 mmol) y THF (3,55 ml). Esta mezcla se agitó y se llevó a -78 °C mientras se añadía lentamente *n*-butillitio (1,777 ml, 4,44 mmol) mediante pequeñas adiciones, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. La solución de color pardo claro se dejó en agitación durante 10 min a esta temperatura, después, el baño de hielo se retiró y cuando la temperatura alcanzó 5 °C, se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1 g, 3,55 mmol), seguido de NMP (3,55 ml). Esta nueva mezcla de color pardo claro se calentó usando un baño de aceite a una temperatura interna de 75 °C durante 16 h. En un matraz de 3 bocas y 50 ml equipado con N₂ se añadió (6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 1,5 mmol) en THF (1 ml), a -78 °C y *n*-butillitio 2,5 M (0,6 ml) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a 5 °C y se añadió a la reacción original mediante una columna. Ésta se calentó a 75 °C usando un baño de aceite y se supervisó. Se añadieron acetato de etilo (15 ml) y H₂O (10 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que todo el residuo se disolvió. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron para dar una película de color pardo claro. Éste se disolvió en 27 ml de IPA, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se llevó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, el sólido se filtró, se lavó con IPA (2 x 5 ml) y se secó a vacío doméstico para producir 1,2 g de un sólido de color blanquecino. El sólido se recogió en IPA (30 ml) y 3 ml de DCM (para solubilidad) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se agitó durante 3 días. El sólido se filtró y se lavó con IPA para producir 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (784 mg, rendimiento de 47%).

45 Ejemplo 16

1-(((5S,7S)-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

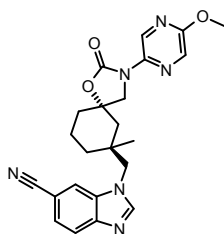


Una solución de 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-amina, 2 hidrocloreto (0,5 g, 2,52 mmol), Boc₂O (0,703 ml, 3,03 mmol), TEA (1,055 ml, 7,57 mmol) y DMAP (10 mg, 0,082 mmol) en DCM (18,74 ml) se agitó a TA durante 16 h. Después,

la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, columna de 40 g; MeOH 0-5%/DCM) para dar (1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo (300 mg, rendimiento de 52,8%). A una solución de (1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,162 g, 0,719 mmol) en THF (1 ml) a -78°C en una atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (0,27 ml, 0,675 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2,5]oct-5-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,15 g, 0,533 mmol), seguido de NMP (0,5 ml). Después, la solución se calentó a 70°C durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC para dar 1-(((5S,7S)-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespиро[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (89,6 mg, rendimiento de 38,9%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,51, 8,28$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,03 (c, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 14,31$ Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 13,55$ Hz, 3H), 1,31 - 1,51 (m, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,06 (s, 3H). MS (m/z) 433,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo 17

1-(((7S)-3-(5-Metoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespиро[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



(5-Metoxipirazin-2-il)carbamato de metilo

20 Un vial para microondas de 20 ml se cargó con (5-cloropirazin-2-il)carbamato de etilo (500 mg, 2,480 mmol) y metóxido sódico al 22% en MeOH (10 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó entre DCM y HCl 2 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se eluyeron a través de un separador de fase y se concentraron para proporcionar (5-metoxipirazin-2-il)carbamato de metilo en forma de un aceite de color pardo (100 mg, rendimiento de 22,01%). MS (m/z) 184 (M+H⁺).

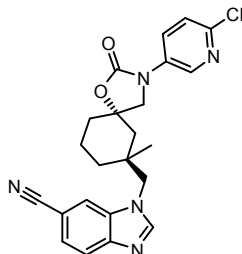
1-(((7S)-3-(5-metoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespиро[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

30 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespиро[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (125 mg, 0,444 mmol), (5-metoxipirazin-2-il)carbamato de metilo (106 mg, 0,578 mmol), *tert*-butóxido potásico (54,8 mg, 0,489 mmol) y DMF (3 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX de 10 g y se eluyó con 3 volúmenes de MeOH, seguido de 3 volúmenes de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa de Waters (MeCN del 20% al 60%, 0,1% de TFA, 16 min, 50 ml/min, columna Sunfire) para proporcionar sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(5-metoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespиро[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, rendimiento de 11,74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,81 (s a, 1H), 8,90 - 9,00 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,17 (s a, 1H), 1,99 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 12,55$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 13,80$ Hz, 1H), 1,35 - 1,52 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). MS (m/z) 433 (M+H⁺).

40

Ejemplo 18

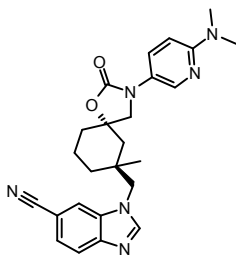
1-(((5S,7S)-3-(6-Cloropiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 5 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,711 mmol), (6-cloropiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (195 mg, 0,853 mmol), *tert*-butóxido potásico (96 mg, 0,853 mmol) y DMF. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó en una SPE SCX de 10 g y se eluyó con 3 volúmenes de MeOH, seguido de 3 volúmenes de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron,
- 10 y después, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa de Waters (MeCN del 20% al 60% , 0,1% de TFA, 16 min, 50 ml/min, columna Sunfire) para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(6-cloropiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color crema (55 mg, rendimiento de 12,67%). MS (m/z) 435,9 (M+H⁺).

Ejemplo 19

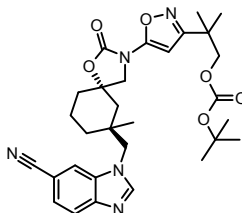
- 15 1-(((5S,7S)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 20 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con una solución de 1-(((5S,7S)-3-(6-cloropiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (50 mg, 0,115 mmol) en dimetilamina 2 N en MeOH (4 ml, 8,00 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó durante 24 h a 120 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa de Waters (MeCN del 10% al 40% , 0,1% de TFA, 16 min, 50 ml/min, columna Sunfire) para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo, en forma de un sólido de color crema (5 mg, rendimiento de 7,4%). MS (m/z) 445 (M+H⁺).

Ejemplo 20

(2-(5-((5S,7S)-7-((6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de *tert*-butilo



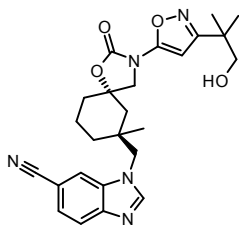
- 30 (2-(5-((5S,7S)-7-((6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de *tert*-butilo

En un vial para microondas de 2 ml purgado con nitrógeno se añadieron 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-

- il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,355 mmol), *tert*-butóxido potásico (51,8 mg, 0,462 mmol), {3-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-1,1-dimetiletil]-5-isoxazolil}imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (325 mg, 0,355 mmol) y NMP (1,5 ml). Esta mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. Después, la mezcla se calentó durante 5 h más. Después, la mezcla se filtró a través de un papel, el papel se lavó con MeOH (2 ml) y después se concentró.
- 5 La mezcla se purificó en HPLC de fase inversa de Gilson: columna Waters Sunfire de 30 mm x 150 mm, condiciones neutras MeCN 10-100%/H₂O, 14 min, 40 ml/min para dar (2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de *tert*-butilo en forma de una película transparente de color pardo claro (33 mg, rendimiento de 14,8%). MS (m/z) 564,3 (M+H⁺).

Ejemplo 21

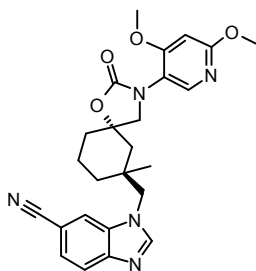
- 10 1-(((5S,7S)-3-(3-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de *tert*-butilo (30 mg, 0,053 mmol), K₂CO₃ (5,15 µg, 0,037 µmol), agua (0,500 ml) y MeOH (0,5 ml). El vial se tapó y se calentó a 110 °C durante 3 h. Después, la mezcla se filtró a través de un papel, el papel se lavó con MeOH (2 ml) y después se concentró. Esta mezcla se purificó en HPLC de fase inversa de Gilson: columna Waters Sunfire de 30 mm x 150 mm, condiciones neutras MeCN 10-100%/H₂O, 14 min, 40 ml/min para dar 1-(((5S,7S)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (6,2 mg, rendimiento de 24%). MS (m/z) 464,3 (M+H⁺).
- 15
- 20

Ejemplo 22

- 1-(((5S,7S)-3-(4,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 25 1-(((1S,3S)-3-(((4,6-Dimetoxipiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

- Una mezcla de 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,355 mmol) y 4,6-bis(metiloxi)-3-piridinamina (110 mg, 0,711 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se añadió hexano. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, Sílice de 40 g, 40 ml/min, MeOH 0%-10%/CH₂Cl₂). Las fracciones con producto se recogieron y se concentraron para proporcionar 1-(((1S,3S)-3-(((4,6-dimetoxipiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, rendimiento de 64,6%). MS (m/z) 436 (M+H⁺).
- 30

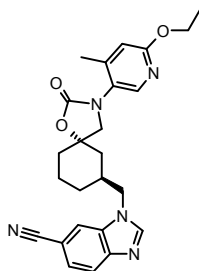
- 35 1-(((5S,7S)-3-(4,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

- Una mezcla de 1-(((1S,3S)-3-(((4,6-dimetoxipiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxi-1-metilciclohexanil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,230 mmol) y CDI (372 mg, 2,296 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(4,6-
- 40

dimetoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (19,7 mg, rendimiento de 14,9%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 14,31$ Hz, 1H), 1,58 - 1,73 (m, 3H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 1,28 - 1,41 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). MS (m/z) 462,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 23

1-(((5S,7S)-3-(6-Etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

10 (6-Etoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

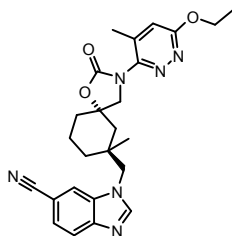
Una solución de 6-etoxi-4-metilpiridin-3-amina (2,2 g, 14,46 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,47 g, 15,90 mmol) en THF (30 ml) se calentó lentamente a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice INCOO (Sílice de 80 g, 60 ml/min, Hexanos 0%-20%/EA). Las fracciones que contenían los productos se recogieron y se concentraron para proporcionar (6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (3 g, rendimiento de 82%).

1-(((5S,7S)-3-(6-Etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una solución de *terc*-butóxido potásico (63,0 mg, 0,561 mmol), 1-((3S,5S)-1-oxaespiro[2,5]octan-5-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,374 mmol), (6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (236 mg, 0,935 mmol) en NMP (1 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetonitrilo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (45,4 mg, rendimiento de 19,5%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,18 - 4,37 (m, 6H), 2,17 - 2,32 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,67 (s a, 1H), 1,34 - 1,62 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H), 1,08 (m, 1H). MS (m/z) 446,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 24

1-(((5S,7S)-3-(6-Etoxi-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



30 6-Cloro-4-metilpiridazin-3-amina

Un matraz de 100 ml se cargó con 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1 g, 4,80 mmol), dimetilcinc (9,59 ml, 9,59 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,277 g, 0,240 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró. El producto en bruto se cargó en una SPE SCX de 10 g, y se añadieron 3 volúmenes de MeOH, seguido de 3 volúmenes de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones se combinaron y se concentraron para proporcionar 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (693 mg, rendimiento de 80%).

(6-Cloro-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo

Un matraz de 100 ml se cargó con 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (700 mg, 4,88 mmol) y piridina (20 ml), y después se añadió en porciones cloroformiato de etilo (0,421 ml, 4,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre cloruro de amonio y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x), se eluyeron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar (6-cloro-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo (549 mg, rendimiento de 49,6%).

(6-Etoxi-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo

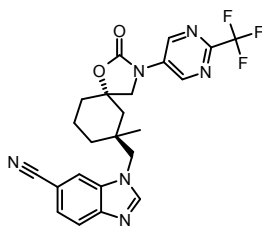
Un vial para microondas de 20 ml se cargó con (6-cloro-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo (550 mg, 2,55 mmol) y etóxido sódico (3,11 ml, 17,85 mmol), después se agitó y se calentó a 110 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre cloruro de amonio y DCM. Las capas se separaron y las capas acuosas se lavaron con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se eluyeron a través de un separador de fases. Las capas orgánicas se concentraron para proporcionar (6-etoxi-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo (398 mg, rendimiento de 65,8%).

15 1-(((5S,7S)-3-(6-Etoxi-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,711 mmol), (6-etoxi-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de etilo (208 mg, 0,924 mmol), KOtBu (104 mg, 0,924 mmol) y NMP (4 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se cargó en una SPE SCX de 10 g, y se eluyó con 3 volúmenes de MeOH, seguido de 3 volúmenes de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones se combinaron, se concentraron y se purificaron por HPLC de MDAP (0,1% de TFA, 16 min, MeCN 20-60%/Agua, columna Sunfire) para proporcionar sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un aceite (20 mg, rendimiento de 4,65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,05 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,35 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (m/z) 461 (M+H⁺).

Ejemplo 25

30 1-(((5S,7S)-7-Metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

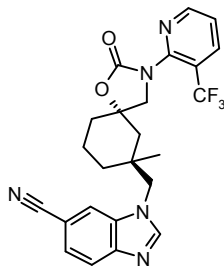


Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (160 mg, 0,570 mmol), (2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,140 mmol), KOtBu (121 mg, 1,083 mmol), y NMP (4 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 80 °C durante 20 h y después durante 2 h a 100 °C. Después, la mezcla de reacción se cargó en una SPE SCX de 10 g y se eluyó con 3 volúmenes de MeOH, seguido de 3 volúmenes de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones se combinaron, se concentraron y se purificaron por HPLC de MDAP (0,1% de TFA, 16 min, MeCN 30-70%/Agua, columna Sunfire) para proporcionar la sal TFA de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo, en forma de un sólido de color blanco (77 mg, rendimiento de 11%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1,25, 8,53 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 8,78, 14,05 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 13,05 Hz, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,37 - 1,54 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). MS (m/z) 471 (M+H⁺).

45

Ejemplo 26

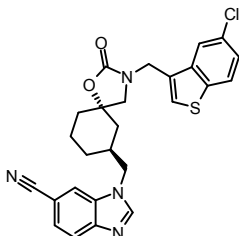
1-(((5S,7S)-7-Metil-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 5 A una suspensión de color amarillo claro de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,050 g, 0,154 mmol) en 1,4-dioxano (2,052 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol), fosfato potásico tribásico (0,065 g, 0,308 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,71 μ l, 0,031 mmol) y 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (0,042 g, 0,185 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. Se añadió más cantidad de 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (0,042 g, 0,185 mmol), yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol) y *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,71 μ l, 0,031 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 49 h más. Se añadió más cantidad de 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (0,6 equiv., 0,021 g, 0,093 mmol), yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol) y *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,71 μ l, 0,031 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se enfrió a TA, se añadió MeCN (3 ml) y la mezcla se filtró al vacío usando un embudo Hirsch. El filtrado se filtró a través de una jeringa de filtro Acrodisc CR de 25 mm con membrana PTFE de 0,2 μ m. Después, la mezcla se purificó por HPLC prep. de Waters: CH₃CN 20-60%/H₂O, 0,1% de TFA, Sunfire C18 30 x 150 mm, 25 ml/min, 15 min. El producto se eluyó en 12 minutos, produciendo la sal TFA de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color naranja (53 mg, rendimiento de 56%). MS (m/z) 470 (M+H⁺).

Ejemplo 27

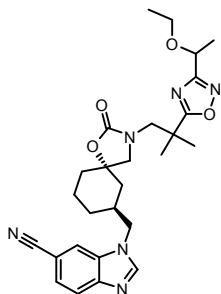
- 20 1-(((5S,7S)-3-[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



- 25 Una solución de 1-(((5S,7S)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (350 mg, 1,128 mmol) en DMF (20 ml) se trató con hidruro sódico (45,1 mg, 1,128 mmol) en una porción, en una atmósfera de nitrógeno a TA. Después de 20 min de agitación, se añadió en una porción 3-(bromometil)-5-cloro-1-benzotiofeno (324 mg, 1,241 mmol) en la suspensión de color pardo pálido. La mezcla resultante se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y la solución resultante se vertió en 50 ml de una solución ac. saturada de NH₄Cl. El precipitado se filtró, se lavó con agua destilada (2 x 20 ml) y se secó al aire al vacío doméstico. El producto se purificó a través de HPLC de fase inversa (Waters, columna prep. de Sunfire 30 x 100 C-18, CH₃CN/Agua p/0,1% de TFA 30-80% durante 14 min) para producir la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (253 mg, rendimiento de 36,3%). MS (m/z) 491,1 (M+H⁺).

Ejemplo 28

1-(((5S,7S)-3-(2-{3-[1-(Etiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo



- 5 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-(1-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

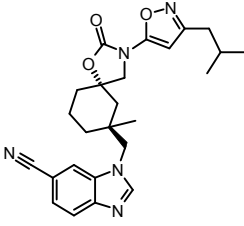
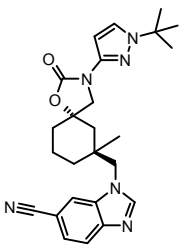
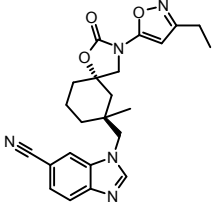
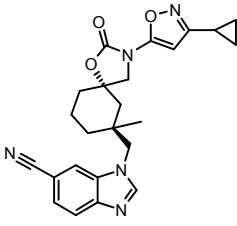
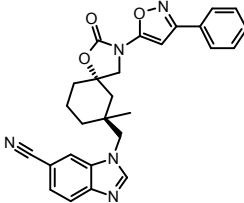
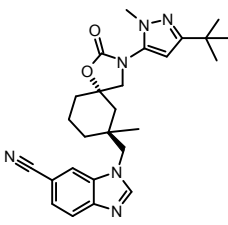
Una suspensión de ácido 3-(((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzimidazol-1-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-3-il)-2,2-dimetilpropanoico (1,2 g, 2,67 mmol), DIEA (1,399 ml, 8,01 mmol), HATU (1,522 g, 4,00 mmol) y 2,N-dihidroxi-propionamidedina (0,417 g, 4,00 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recogió en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a 105 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (INCOO, columna de sílice de 80 g, disolvente A = DCM; B = MeOH; B 0-5%: 10 min; B 5%: 10 min; B 5-15%: 10 min) para producir 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma crujiente de color blanco (0,4 g, rendimiento de 31,3%).

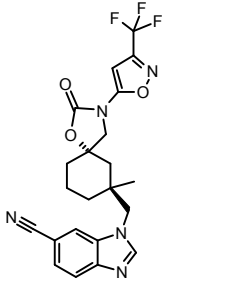
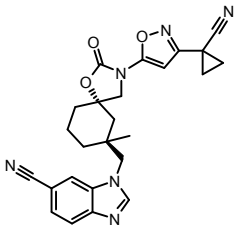
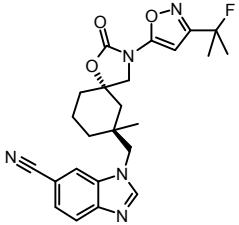
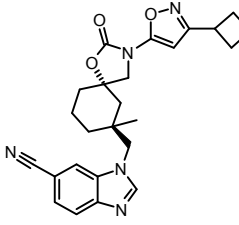
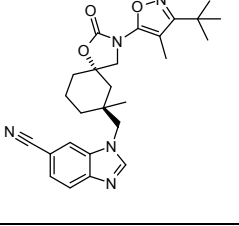
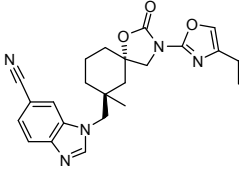
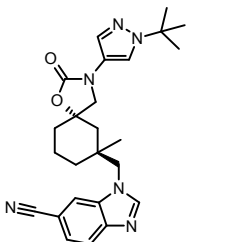
- 15 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-[1-(Etiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo

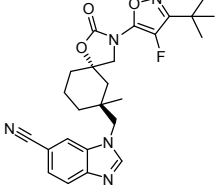
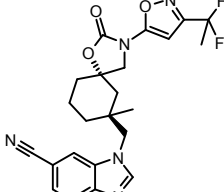
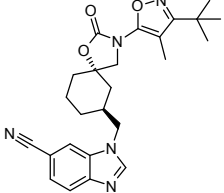
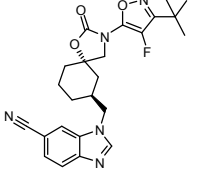
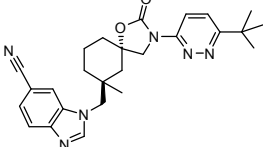
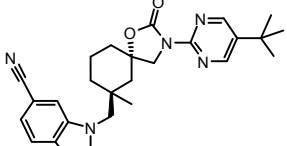
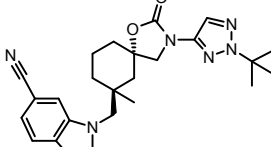
Una solución de 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (0,07 g, 0,146 mmol) en DMF (0,704 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (7,61 mg, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió yodoetano (0,015 ml, 0,190 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC para producir la sal TFA de 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-[1-(etiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) 507,3 (M+H⁺).

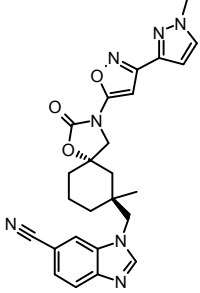
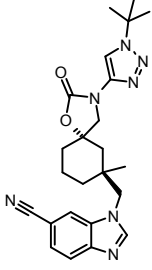
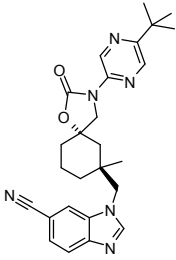
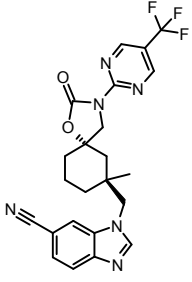
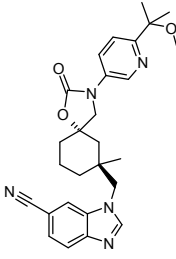
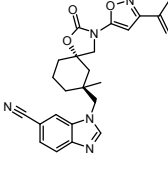
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descritos en los Ejemplos 1, 2 y 3, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|-----------|
| 29 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metil-2-piridinil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 416 |
| 30 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(1-metiletil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 434,2 |

| | | | |
|----|--|--|-------|
| 31 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(2-metilpropil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 448,3 |
| 32 | 1-(((5S,7S)-3-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 447,3 |
| 33 | 1-(((5S,7S)-3-(3-etil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 420,3 |
| 34 | 1-(((5S,7S)-3-(3-ciclopropil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 432 |
| 35 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-fenil-5-isoxazolil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 468,2 |
| 36 | 1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 461,3 |

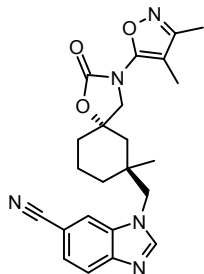
| | | | |
|----|---|--|-------|
| 37 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5-isoxazolil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 460 |
| 38 | 1-(((5S,7S)-3-[3-(1-cianociclopropil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 457,1 |
| 39 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 452,2 |
| 40 | 1-(((5S,7S)-3-(3-ciclobutilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 446,3 |
| 41 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 462 |
| 42 | 1-(((5S,7S)-3-(4-(terc-butil)oxazol-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 448,3 |
| 43 | 1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 447,3 |

| | | | |
|----|---|--|-------|
| 44 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 466,2 |
| 45 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 456,2 |
| 46 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 448,3 |
| 47 | 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 452,2 |
| 48 | 1-(((5S,7S)-3-(6-(terc-butil)piridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 459,3 |
| 49 | 1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirimidin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 459,3 |
| 50 | 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 448,3 |

| | | | |
|----|---|--|-------|
| 51 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)isoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 472,2 |
| 52 | 1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 448,3 |
| 53 | 1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 459,2 |
| 54 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 471,2 |
| 55 | 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 474,2 |
| 56 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(prop-1-en-2-il)isoxazol-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 432,2 |

Ejemplo 57

1-(((5S,7S)-3-(3,4-Dimetilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-(((5S,7S)-3-(3,4-Dimetilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

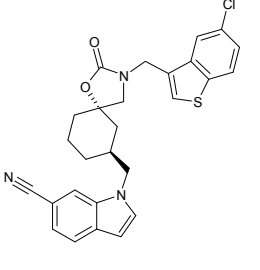
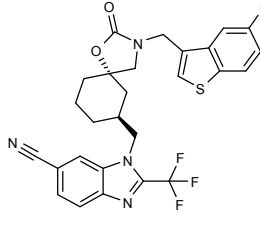
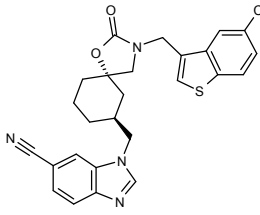
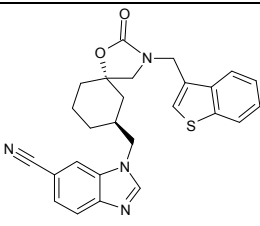
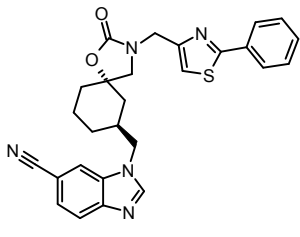
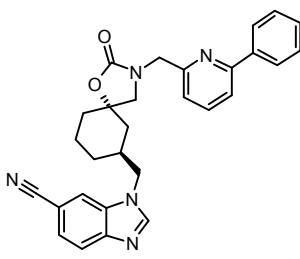
En un vial para microondas se añadieron (bis-*N,N*-(*tert*-butoxicarbonil)-5-amino-3,4-dimetilisoxazol (175 mg, 0,561 mmol) y 1-(((3S,5S)-5-metil-1-oxaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (105 mg, 0,374 mmol) en NMP (1870 μ l). A esta solución se le añadió *tert*-butóxido potásico (50,4 mg, 0,449 mmol) y el vial se cerró y se calentó a 80 °C durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con Na₂CO₃ 10%, se extrajo con DCM (3 x), se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar un aceite oscuro. Este aceite se purificó por purificación HPLC de fase inversa (MeCN 20-60%/Water a/0,1% de TFA, columna Sunfire de 30 mm x 150 mm) para producir 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (29,5 mg, rendimiento 14,6%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 14,16 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 14,40 Hz, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 2H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,05 (s, 3H). MS (m/z) 420,2 (M+H⁺).

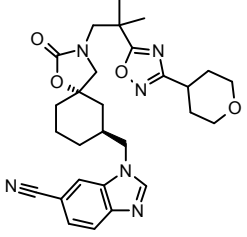
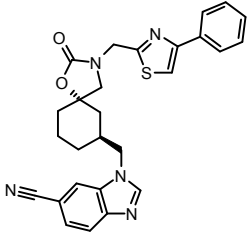
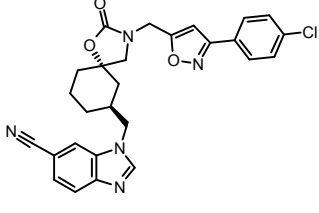
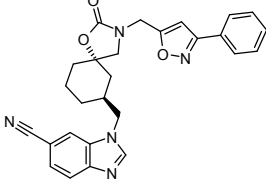
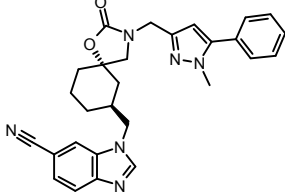
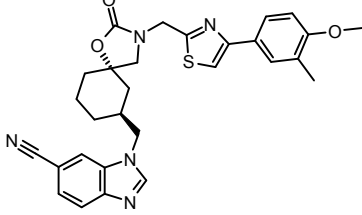
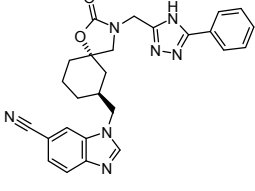
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 57, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, este ejemplo análogo puede implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|-----------|
| 58 | 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 406,2 |

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

25

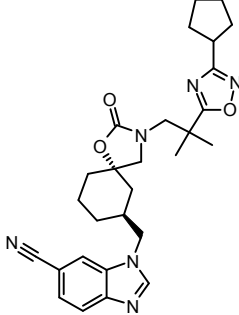
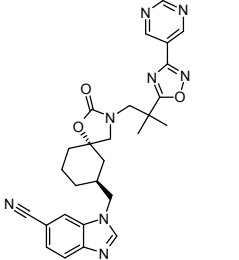
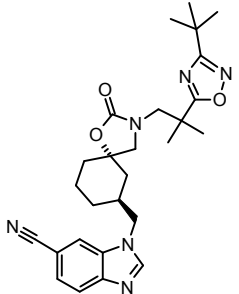
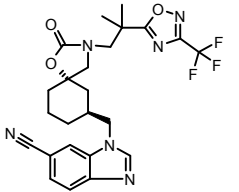
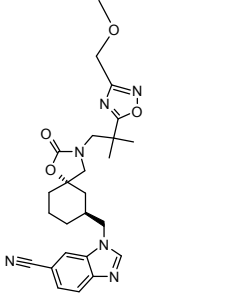
| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|--|--------------|
| 59 | 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil}-1H-indol-6-carbonitrilo |  | 490,1 |
| 60 | 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 559,1 |
| 61 | 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 491,1 |
| 62 | 1-({3-(1-benzotien-3-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 457,2 |
| 63 | 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 484,2 |
| 64 | 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[(6-fenil-2-piridinil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 478,3 |

| | | | |
|----|--|--|-------|
| 65 | 1-(((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 519,3 |
| 66 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 483,9 |
| 67 | 1-(((5S,7S)-3-[[3-(4-clorofenil)-5-isoxazolil]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 501,9 |
| 68 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(3-fenil-5-isoxazolil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 468 |
| 69 | 1-(((5S,7S)-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 481 |
| 70 | 1-(((5S,7S)-3-((4-[3-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 528 |
| 71 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 468 |

| | | | |
|----|--|--|-------|
| 72 | trifluoroacetato de 1-((5S,7S)-2-oxo-3-[(5-fenil-3-piridinil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 478,2 |
| 73 | 4-cloro-1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 545,2 |

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 6, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|-----------|
| 74 | 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 449,2 |
| 75 | 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 511,3 |
| 76 | 1-((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 477,2 |

| | | | |
|----|---|--|-------|
| 77 | 1-(((5S,7S)-3-[2-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 503,3 |
| 78 | 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(5-pirimidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 513,3 |
| 79 | 1-(((5S,7S)-3-[2-[3-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 491,3 |
| 80 | 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 503,2 |
| 81 | 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-((metiloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 479,3 |

| | | | |
|----|--|--|-------|
| 82 | 1-(((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 491,3 |
| 83 | 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-[[1-metiletil]oxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 507,3 |
| 84 | 4-cloro-1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 587,2 |
| 85 | 4-cloro-1-(((5S,7S)-3-[[4-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 579,3 |

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 7, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, este ejemplos análogo puede implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

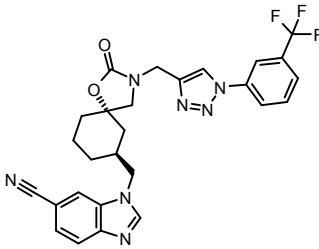
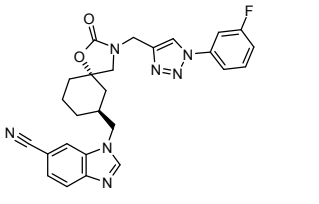
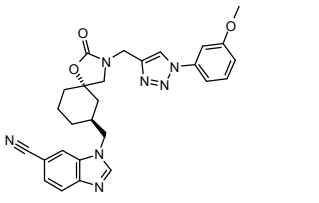
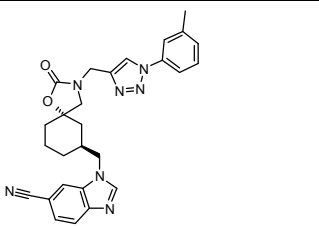
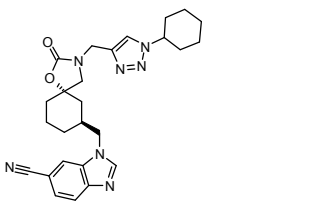
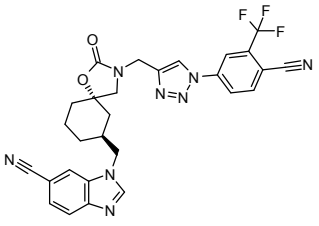
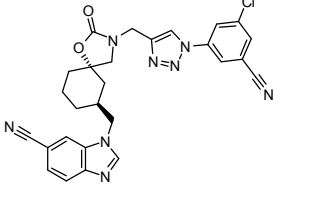
| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 86 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-(2-piridinil)-3-pirrolidinil]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 471,3 |

5

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el

Ejemplo 8, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 87 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 468 |
| 88 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(4-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 493 |
| 89 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 502 |
| 90 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 502 |
| 91 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 482 |
| 92 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(3-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 493 |

| | | | |
|----|--|--|-----|
| 93 | 1-[(5S,7S)-2-oxo-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 536 |
| 94 | 1-[(5S,7S)-3-({1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 486 |
| 95 | 1-[(5S,7S)-3-({1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 498 |
| 96 | 1-[(5S,7S)-3-({1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 482 |
| 97 | 1-[(5S,7S)-3-({1-(1-ciclohexanil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 474 |
| 98 | 1-[(5S,7S)-3-({1-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 561 |
| 99 | 1-[(5S,7S)-3-({1-(3-cloro-5-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 527 |

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 100 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-((1-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 537 |
| 101 | 1-(((5S,7S)-3-((1-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 504 |
| 102 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-((1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 536 |
| 103 | 1-(((5S,7S)-3-((1-(3-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 511 |
| 104 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 448 |
| 105 | 1-(((5R,7S)-7-metil-2-oxo-3-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 482 |

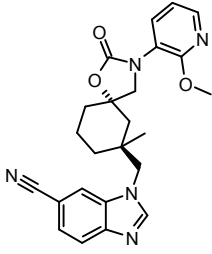
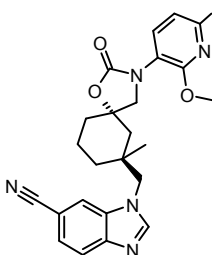
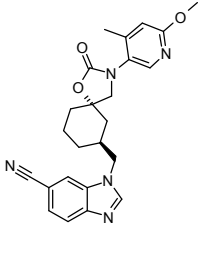
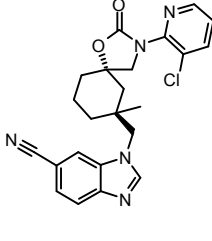
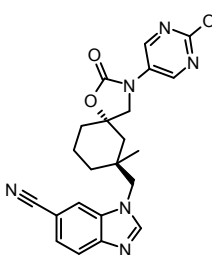
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 9, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, este ejemplo análogo puede implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

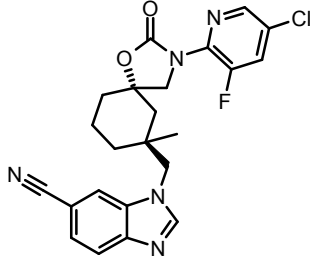
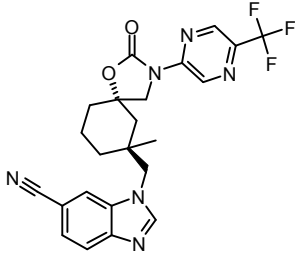
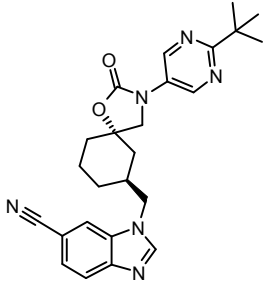
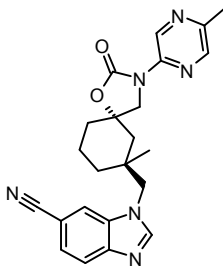
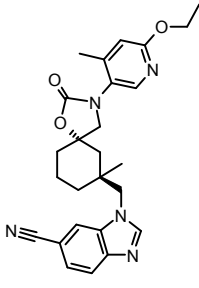
| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|--------------|
| 106 | 1-(((5S,7S)-3-[[1-(5-cloro-3-piridinil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 503 |

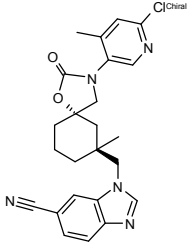
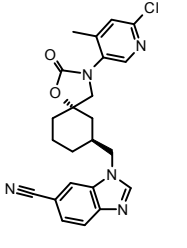
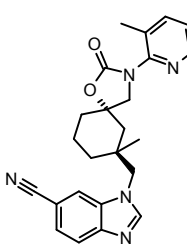
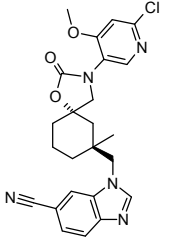
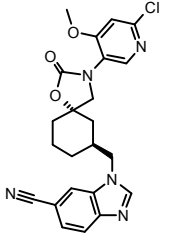
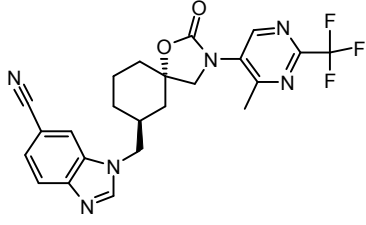
5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 10, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Se usó NCS para cloración, mientras que se usó NBS para bromación. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

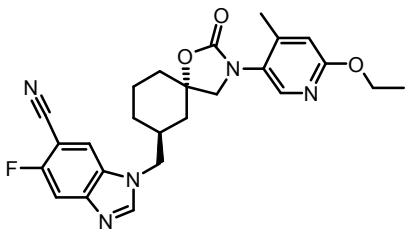
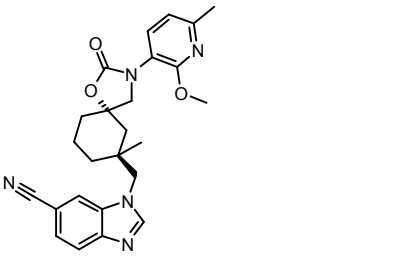
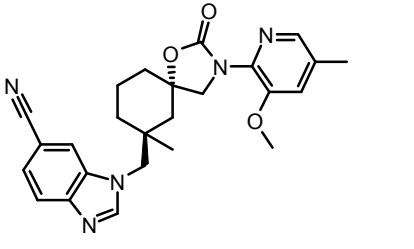
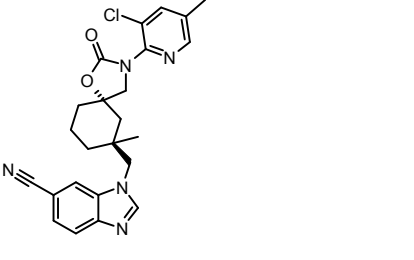
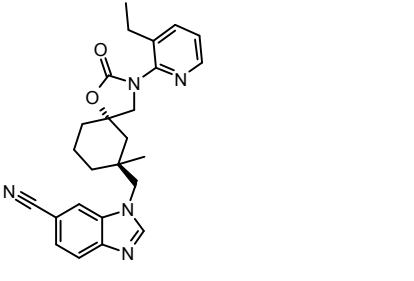
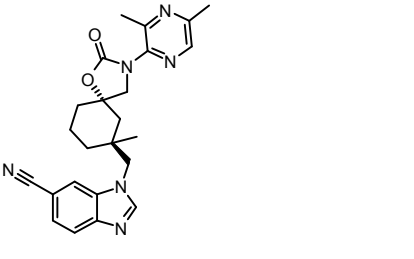
| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 107 | 1-(((5S,7S)-3-(4-cloro-3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 492,9 |
| 108 | 1-(((5S,7S)-3-[4-bromo-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 526 |

10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 11, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|--|--------------|
| 109 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 432 |
| 110 | 1-(((5S,7S)-3-[2,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 462 |
| 111 | 1-(((5S,7S)-3-[4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 432 |
| 112 | 1-(((7S)-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 469,9 |
| 113 | 1-(((5S,7S)-3-(2-etoxipirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 447 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 114 | 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 454 |
| 115 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 471 |
| 116 | 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 445,3 |
| 117 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 417 |
| 118 | 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 460,3 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 119 | 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 450,2 |
| 120 | 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 436,2 |
| 121 | 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 450 |
| 122 | 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 466,2 |
| 123 | 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 452,2 |
| 124 | 1-(((5S,7S)-3-(4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 471,1 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 125 | 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 464,2 |
| 126 | 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 446,2 |
| 127 | 1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 446 |
| 128 | 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 450,2 |
| 129 | 1-(((5S,7S)-3-(3-etilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 430 |
| 130 | 1-(((5S,7S)-3-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo |  | 431 |

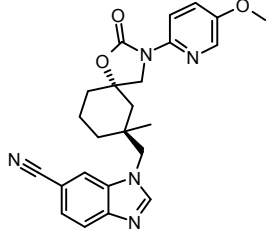
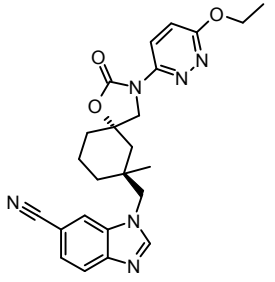
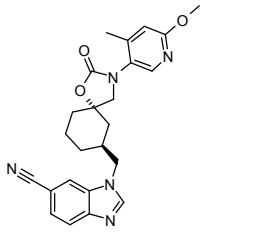
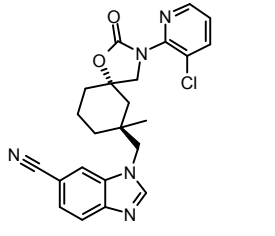
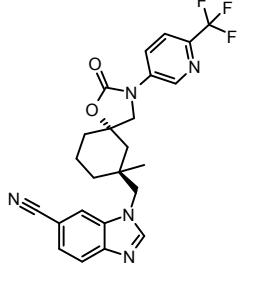
| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 131 | 1-(((5S,7S)-3-(3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 471,2 |
| 132 | 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 446 |

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 15, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|--------------|
| 133 | 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 469,3 |
| 134 | 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 459,3 |

5

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 17, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|---|--------------|
| 135 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[5-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 432 |
| 136 | 1-(((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridazinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 447 |
| 137 | 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-piridinil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 436 |
| 138 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 432 |
| 139 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo |  | 470 |

| | | | |
|-----|--|--|-------|
| 140 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 416,2 |
|-----|--|--|-------|

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 22, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 141 | 1-(((5S,7S)-3-[4,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 448,2 |
| 142 | 1-(((5S,7S)-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 430,3 |

5

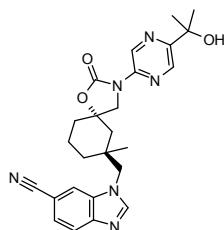
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 26, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|--------------|
| 143 | 1-(((7-(hidroximetil)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 462 |

| | | | |
|-----|---|--|-----|
| 144 | 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 470 |
| 145 | 1-(((5S,7S)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 446 |
| 146 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 416 |

Ejemplo 147

1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5

Ruta 1:

2-(5-bromopirazin-2-il)propan-2-ol

A una solución de 5-bromopirazine-2-carboxilato de metilo (0,250 g, 1,152 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (6,53 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio, 3 M en éter dietílico (1,152 ml, 3,46 mmol). Después de 1 hora a 0 °C, se añadió lentamente HCl 2 N (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): acetato de etilo 10-30%/hexanos (20 min), columna de gel de sílice de 12 gramos. Se obtuvo 2-(5-bromopirazin-2-il)propan-2-ol en forma de un aceite de color naranja (71 mg, 24%). MS (m/z) 216,9 (M⁺).

1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución de color amarillo claro de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0,050 g, 0,154 mmol) en 1,4-dioxano (2,052 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol), fosfato potásico tribásico (0,065 g, 0,308 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,71 µl, 0,031 mmol) y 2-(5-bromopirazin-2-il)propan-2-ol (0,040 g, 0,185 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. Después, se añadió más cantidad de yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol) y *trans*-1,2-

20

5 diaminociclohexano (3,71 μ l, 0,031 mmol) y se agitó durante una hora más a 100 °C. Después, se añadió más cantidad de yoduro de cobre (I) (2,94 mg, 0,015 mmol) y *trans*-1,2-diaminociclohexano (3,71 μ l, 0,031 mmol) y se agitó durante 3 h más a 100 °C. Después, la reacción se enfrió a TA, se añadió CH₃CN (5 ml) y la mezcla se filtró al vacío usando un embudo Hirsch. El sólido se enjuagó con CH₃CN (3 x 2 ml) y el filtrado se cargó sobre florisilo y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (INCOO): MeOH 0,5-2%/DCM (30 min), columna e gel de sílice de 12 g. El producto se eluyó a los 19 minutos para obtener 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color naranja (43 mg, rendimiento de 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,77 - 3,96 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 14,56 Hz, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H), 1,28 - 1,57 (m, 8H), 1,06 (s, 3H). MS (m/z) 461,0 (M+H⁺).

Ruta 2:

2-(5-cloropirazin-2-il)propan-2-ol

15 Una solución bien agita de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (23,5 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (172 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió -10 °C y se volvió una solución espesa de color castaño. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio, 3 M en éter dietílico (100 ml, 300 mmol) asegurándose de que la temperatura no se elevara por encima de 0 °C. Después de 1 hora, la reacción ahora a 0 °C se detuvo lentamente con NH₄Cl saturado (100 ml), seguido de EtOAc (100 ml) y la mezcla oscura se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con 400 ml de agua y 100 ml EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml).
 20 Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color oscuro, que se dividió en dos lotes. Cada lote se cargó (con CH₂Cl₂ 10%/ciclohexano) sobre un cartucho de sílice de 330 g pre-equilibrado (con hexanos) y se purificaron usando cromatografía en fase normal (INCOO): acetato de etilo 0-25%/hexanos (30 min), 25% (15 min). El producto comenzó a eluirse a los 33 minutos. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 2-(5-cloropirazin-2-il)propan-2-ol (6,232 g, 25%) en forma de un aceite de color naranja con baja viscosidad. MS (m/z) 173,1 (M+H⁺).

1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

30 Se establecieron dos reacciones idénticas: En un matraz de 1 l que contenía 2-(5-cloropirazin-2-il)propan-2-ol (18,29 g, 106 mmol) se añadieron reactivos en el siguiente orden: en primer lugar, fosfato potásico tribásico (36,0 g, 170 mmol), seguido de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (27,5 g, 85 mmol). A continuación, se añadió 1,4-dioxano (424 ml) seguido de *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (7,47 g, 85 mmol). A la suspensión de color blanco resultante se le añadió yoduro de cobre (I) (8,07 g, 42,4 mmol). La suspensión se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C (Reacción 1 = 44 h, Reacción 2 = 68 h). Después de que se completara, la mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM, agua y NH₃ 7 N en MeOH, y se dejó en agitación durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos de DCM combinados se diluyeron con NH₃ 7 N en MeOH (300 ml) (para retirar los iones de cobre residuales), después se lavaron con agua (2 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Cada residuo se purificó en la INCOO: sílice 4 x 330 g, MeOH 0-10%/DCM durante 10 CV. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se disolvieron en DCM y se lavaron una vez final con agua/NH₃ 7 N en MeOH para retirar cualquier cobre sobrante. Las capas resultantes se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x) y los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se destiló azeotrópicamente con MeCN (300 ml) y después de diluyó a un volumen de ~650 ml. La solución se calentó a 70 °C (todos los sólidos se disolvieron proporcionando una solución de color amarillo) después se dejó enfriar a TA con agitación y comenzaron a formarse cristales. Después de agitar a TA durante ~2 h, la suspensión se diluyó con 2 l de agua. Se continuó agitando durante una noche antes de filtrar la solución, y los sólidos se secaron a presión reducida para dar 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (71,3 g, 91%) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) 461,2 (M+H⁺) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,77 - 3,96 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 14,56 Hz, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H), 1,28 - 1,57 (m, 8H), 1,06 (s, 3H). MS (m/z) 461,0 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 26, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 148 | 1-(((5S,7S)-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 461 |
| 149 | 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 432 |
| 150 | 1-(((5S,7S)-3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 446 |

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 27, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|--------------|
| 151 | 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-il)metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 458,2 |
| 152 | 1-(((trans)-7-metil-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-il)metil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 472,2 |
| 153 | 1-(((5S,7S)-3-[(3-bromotieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 536,1 |

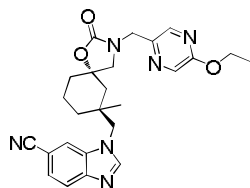
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 28, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 154 | 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-{3-[1-(metiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | | 493,2 |

5

Ejemplo 155

1-(((5S,7S)-3-((5-Etoxipirazin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



10 2-(Bromometil)-5-etoxipirazina

Una mezcla de 2-etoxi-5-metilpirazina (0,86 g, 6,22 mmol), NBS (1,440 g, 8,09 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,151 g, 0,622 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante INCOO (sílice de 40 g, 40 ml/min, EtOAc 0-30%/Hexanos durante 25 min) para proporcionar 2-(bromometil)-5-etoxipirazina (430 mg, 32%). MS (m/z) 217,0 (M+).

15

1-(((5S,7S)-3-((5-Etoxipirazin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución de 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,462 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (24,04 mg, 0,601 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió 2-(bromometil)-5-etoxipirazina (120 mg, 0,555 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía INCOO sobre gel de sílice (gel de sílice de 40 g, 40 ml/min, MeOH 0-10%/CH₂Cl₂ durante 25 min) para proporcionar 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipirazin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (125 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,25 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,28, 1,51 Hz, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,21 (dd, *J* = 23,09, 9,03 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 13,30 Hz, 1H), 1,49 - 1,74 (m, 4H), 1,22 - 1,46 (m, 6H), 1,02 (s, 3H). MS (m/z) 461,2 (M+H⁺).

25

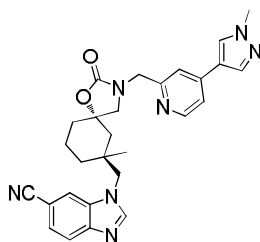
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 155, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

30

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|--|------------|--------------|
| 156 | 1-(((5S,7S)-3-((4-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 460,2 |
| 157 | 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 460,2 |
| 158 | 1-(((5S,7S)-3-((4-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 434,2 |
| 159 | 1-(((5S,7S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 434,2 |

Ejemplo 160

5 1-(((5S,7S)-7-Metil-3-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



4-Bromo-2-(bromometil)piridina

10 Una mezcla de 4-bromo-2-metilpiridina (2,0 g, 11,63 mmol), NBS (2,69 g, 15,11 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,282 g, 1,163 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. Se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, sílice de 120 g, 60 ml/min, EtOAc 0-80%/Hexanos durante 45 min) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)piridina (1,05 g, 36%). MS (m/z) 251,9.

15 1-(((5S,7S)-3-((4-Bromopiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

20 A una solución de 1-[[[(5S,7S)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo (1,0 g, 3,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (7 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,160 g, 4,01 mmol) y se agitó durante 30 minutos. a la mezcla se le añadió 4-bromo-2-(bromometil)piridina (0,928 g, 3,70 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (INCOO, sílice de 120 g, 60 ml/min, MeOH 0-10%/CH₂Cl₂ durante 45 min) para proporcionar 1-(((5S,7S)-3-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-

oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1,41 g, 93%). MS (m/z) 494,1 (M+).

1-(((5S,7S)-7-Metil-3-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

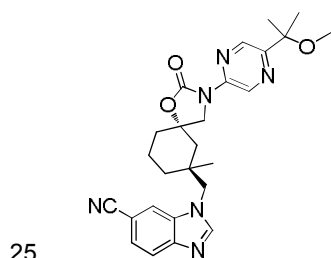
- 5 En un vial para microondas se añadieron 1-(((5S,7S)-3-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,202 mmol), carbonato sódico (64,3 mg, 0,607 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (63,1 mg, 0,303 mmol) y PdCl₂(dppf) (14,80 mg, 0,020 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (1,000 ml). La mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM
- 10 combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm Acetonitrilo:Agua TFA 20-60%, 50 ml/min, 15 min). El producto se hizo base libre con resina PL-HCO₃ SPE para producir 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (99 mg, 94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 - 8,61 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,28, 1,25 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 21,83, 16,31 Hz, 2H), 4,07 - 4,20 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 19,07, 8,78 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 13,30 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 1,52 - 1,73 (m, 3H), 1,25 - 1,49 (m, 3H), 1,05 (s, 3H). MS (m/z) 496,3 (M+H*).

- Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 160, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.
- 20

| Ej. | Nombre | Estructura | M+H (m/z) |
|-----|---|------------|--------------|
| 161 | 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 496,3 |

Ejemplo 162

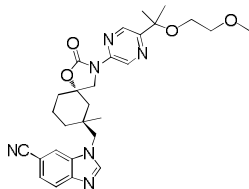
1-(((5S,7S)-3-(5-(2-Metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- A una solución de 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (75 mg, 0,163 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se le añadió hidruro sódico (9,77 mg, 0,244 mmol) a TA. Después de 10 minutos, se añadió MeI (0,020 ml, 0,326 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm Acetonitrilo:Agua 0,1% TFA 30-70%, 50 ml/min, 15 min). El producto se hizo base libre con resina PL-HCO₃ SPE para producir 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un polvo de color blanco (45 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,47 - 8,53 (m, 2H), 8,39 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,53, 1,51 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,88 (dd, *J* = 23,09, 10,29 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 1,59 - 1,78 (m, 3H), 1,30 - 1,56 (m, 9H), 1,08 (s, 3H). MS (m/z) 443,2 (M-OMe).
- 30
- 35

Ejemplo 163

1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-Metoxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-Hidroxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

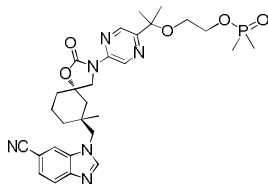
A una solución de 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (500 mg, 1,086 mmol, ejemplo 147) en etilenglicol (4,93 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (0,5 ml, 9,38 mmol) a TA y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con 5 x DCM. Las capas de DCM combinada se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Waters Sunfire 30 x 150 mm, acetonitrilo:agua 0,1% de TFA hasta 20-60%, 50 ml/min, 15 min). El producto se hizo base libre con resina PL-HCO₃ SPE para producir 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (121 mg, 21%). MS (m/z) 505,3 (M+H⁺).

1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-Metoxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una solución de 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (40 mg, 0,079 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se le añadió hidruro sódico (4,76 mg, 0,119 mmol) a TA. Después de 10 minutos, se añadió MeI (0,020 ml, 0,317 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadieron 0,5 ml de MeOH y 2 gotas de AcOH al 5% para tamponar a pH 10, después se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm, Acetonitrilo:Agua TFA al 0,1%, 50-100%, 50 ml/min, 15 min). El producto se hizo base libre con resina PL-HCO₃ SPE para producir 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (16,5 mg, 39%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,41, 1,38 Hz, 1H), 4,12 - 4,23 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 23,09, 10,29 Hz, 2H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 3,34 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 13,30 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H), 1,58 - 1,77 (m, 3H), 1,43 - 1,56 (m, 8H), 1,30 - 1,41 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). MS (m/z) 519,3 (M+H⁺).

30 Ejemplo 164

Dimetilfosfinato de 2-((2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)pirazin-2-il)propan-2-il)oxi)etilo

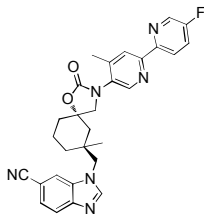


A una solución de 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (60 mg, 0,119 mmol) en diclorometano (DCM) (1127 μl) se le añadió DIEA (62,3 μl, 0,357 mmol) y cloruro dimetilfosfínico (40,1 mg, 0,357 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró, se reconstituyó en DMSO/MeOH y se filtró. La solución se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm, Acetonitrilo:Agua TFA 30-70%, 50 ml/min, 15 min.). El producto se hizo base libre con resina PL-HCO₃ SPE para producir dimetilfosfinato de 2-((2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)pirazin-2-il)propan-2-il)oxi)etilo en forma de un sólido de color blanco (5,8 mg, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 4,12 - 4,21 (m, 2H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 23,09, 10,04 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 4,77 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 13,30 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 1,59 - 1,78 (m, 3H), 1,30 - 1,56 (m, 15H), 1,07 (s, 3H). MS (m/z) 581,3 (M+H⁺).

45

Ejemplo 165

1-(((5S,7S)-3-(5'-fluoro-4-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

A una suspensión de 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (5000 mg, 11,22 mmol) y yoduro sódico (5047 mg, 33,7 mmol) en acetonitrilo (42,900 ml) se le añadió TMSCl (4,30 ml, 33,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de yoduro sódico (5047 mg, 33,7 mmol) y TMSCl (4,30 ml, 33,7 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó para retirar MeCN, y el residuo se repartió entre metabisulfito sódico acuoso saturado (30 ml) y MeOH al 10%/DCM (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2 x DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía Rf INCOO (columna de 220 g, carga de sílice): MeOH 0-20%/DCM (20 min), MeOH 20%/DCM (20 min). Se obtuvo 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color blanco (3,35 g, 69%). MS (m/z) 432,2 (M+H⁺).

Trifluorometanosulfonato de 5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)-4-metilpiridin-2-ilo

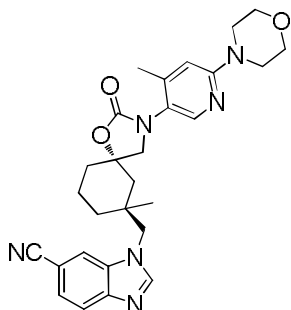
20 A una solución de 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (2,25 g, 5,21 mmol) y piridina (4,22 ml, 52,1 mmol) en diclorometano (DCM) (38,9 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió anhídrido triflico (2,202 ml, 13,04 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3 x DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0,5 M, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía Rf INCOO (sílice de 220 g): MeOH 0-10%/DCM (20 min), MeOH 10%/DCM (20 min). Se obtuvo trifluorometanosulfonato de 5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)-4-metilpiridin-2-ilo en forma de una espuma de color amarillo (2,79 g, 95%). MS (m/z) 564,1 (M+H⁺).

30 1-(((5S,7S)-3-(5'-Fluoro-4-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)-4-metilpiridin-2-ilo (120 mg, 0,213 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12,30 mg, 10,65 μmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) se trató con bromuro de (5-fluoropiridin-2-il)cinc (II) (0,5 M en THF) (4,26 ml, 2,129 mmol), en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal (Rf INCOO, sílice de 80 g, MeOH al 0-5%/DCM). Se obtuvo el producto deseado que contenía óxido de trifenilfosfina al 10%, que se disolvió en 1 ml de MeOH y se recristalizó para proporcionar 1-(((5S,7S)-3-(5'-fluoro-4-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (50,5 mg, 44%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 - 8,46 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 8,28, 1,51 Hz, 1H), 4,15 - 4,24 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 13,80, 8,78 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (d, J = 13,55 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 1,59 - 1,80 (m, 3H), 1,44 - 1,56 (m, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 1H), 1,10 (s, 3H). MS (m/z) 511,2 (M+H⁺).

Ejemplo 166

1-(((5S,7S)-7-Metil-3-(4-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



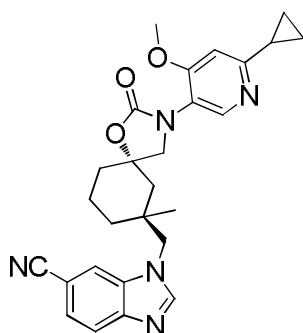
- 5 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)-4-metilpiridin-2-ilo (100 mg, 0,177 mmol) y morfolina (0,077 ml, 0,887 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (1,5 ml) se calentó en el microondas durante 35 minutos a 100 °C. La solución se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm, Acetonitrilo:Agua, TFA al 0,1%, 10-50%, 50 ml/min, 15 min) para proporcionar la sal bis-TFA de 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (60 mg, 46%).
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,28, 1,25 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 13,55 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 1,58 - 1,77 (m, 3H), 1,30 - 1,52 (m, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (m/z) 501,3 (M+H⁺).

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 26, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

| | | | |
|-----|---|--|-----|
| 167 | 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 460 |
| 168 | 1-(((5S,7S)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | | 475 |

Ejemplo 169

- 20 1-(((5S,7S)-3-(6-Ciclopropil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



2-Ciclopropil-4-metoxi-5-nitropiridina

5 Una mezcla de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (1,6 g, 8,48 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,458 g, 16,97 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,386 g, 1,697 mmol), carbonato de cesio (8,29 g, 25,5 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml) se calentó usando el microondas a 140 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en fase normal (INCOO, sílice de 120 g, metanol al 0-3%/DCM) para proporcionar 2-ciclopropil-4-metoxi-5-nitropiridina en forma de un sólido de color rojo (492 mg, 28%). MS (m/z) 195,0 (M+H⁺).

6-Ciclopropil-4-metoxipiridin-3-amina

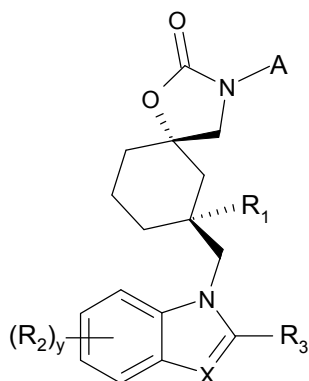
10 A una mezcla de 2-ciclopropil-4-metoxi-5-nitropiridina (805 mg, 4,15 mmol), cloruro de níquel (II), 6 H₂O (2956 mg, 12,44 mmol) y metanol (25 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones borohidruro sódico (941 mg, 24,87 mmol) durante 1 minuto. Después de 5 minutos, la reacción se diluyó con DCM (50 ml), bicarbonato sódico saturado (50 ml) y agua (50 ml), y se filtró a través de Celite®. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se eluyeron a través de un separador de fase y se concentraron para proporcionar 6-ciclopropil-4-metoxipiridin-3-amina (448 mg, 63%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (m/z) 165,1 (M+H⁺).

15 (6-Ciclopropil-4-metoxipiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

20 Una solución de 6-ciclopropil-4-metoxipiridin-3-amina (448 mg, 2,73 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (655 mg, 3,00 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se eluyó a través de un separador de fases y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en fase normal (INCOO, sílice de 120 g, metanol al 0-4%/DCM) para proporcionar (6-ciclopropil-4-metoxipiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 66%) en forma de un sólido de color rojo. MS (m/z) 265,1 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5 en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂OH, CH₂-O-CH₃, CH₂OCH₂Ph, CH₂CN, CN, halo o C(O)OCH₃;

R₂ es independientemente hidrógeno, CN, CF₃, halo, SO₂alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o C≡CH;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ u OH;

R₄ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;

10 X es CR₄ o N;

A es (CH₂)_n-Het;

o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

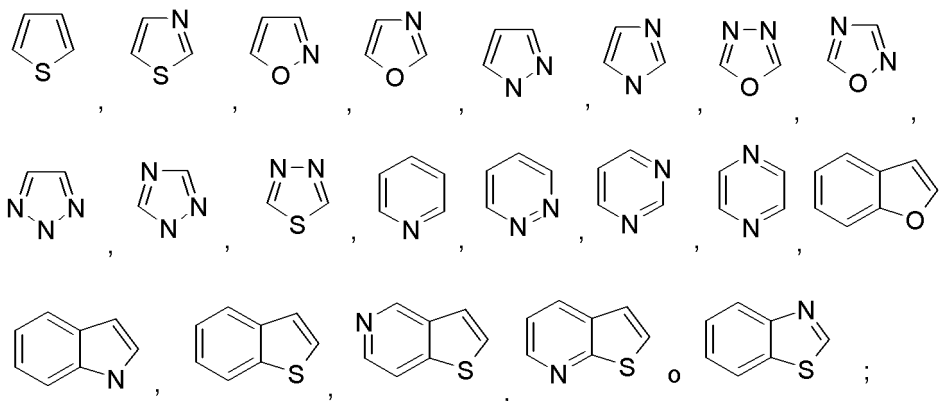
R_b es alquilo C₁₋₃;

15 o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurilo o tetrahydropiraniilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un pirrolidinilo o piperidinilo;

20 Het es:



en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,

CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, CH(OH)-alquilo C₁₋₅, C(CH₃)₂ - R₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o pirazolilo;

en donde el sustituyente fenilo, pirazolilo, y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

5 y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

R₅ es CN, O-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_m - OH, (CH₂)_p - O - C(O) - O -alquilo C₁₋₅ o O-(CH₂)_p-O -R₆;

R₆ es alquilo C₁₋₄ o P(O)₂(CH₃)₂;

n es independientemente 0, 1 ó 2;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

10 p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y uno o más de otros agentes terapéuticos, seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores del receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, beta-bloqueantes, antagonistas de aldosterona, iontoposs, AINES, donantes de óxido nítrico, moduladores de los canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas adrenorreceptores β-adrenérgicos y α1-adrenoceptores no selectivos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 e inhibidores de la renina.

20 2. La combinación de la reivindicación 1, en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂OH, CH₂-O-CH₃, CH₂OCH₂Ph, CH₂CN, CN, halo o C(O)OCH₃;

R₂ es independientemente hidrógeno, CN, CF₃, halo, SO₂alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o C≡CH;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ u OH;

R₄ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;

25 X es CR₄ o N;

A es (CH₂)_n - Het;

o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

R_b es alquilo C₁₋₃;

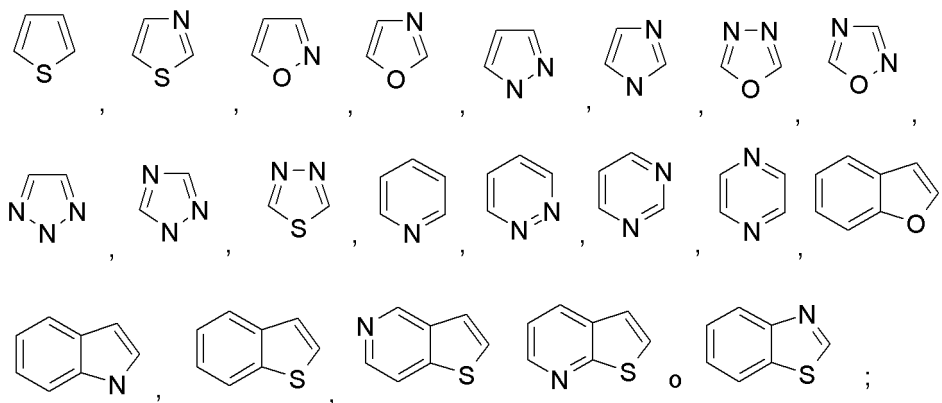
30 o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropiranilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

35

Het es



- 5 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropiraniilo;

en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

- 10 n es independientemente 0, 1 ó 2;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

p es independientemente 1 ó 2; e

y es 1, 2 ó 3.

3. La combinación de la reivindicación 1 o 2, en donde:

- 15 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n - Het;

- 20 o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

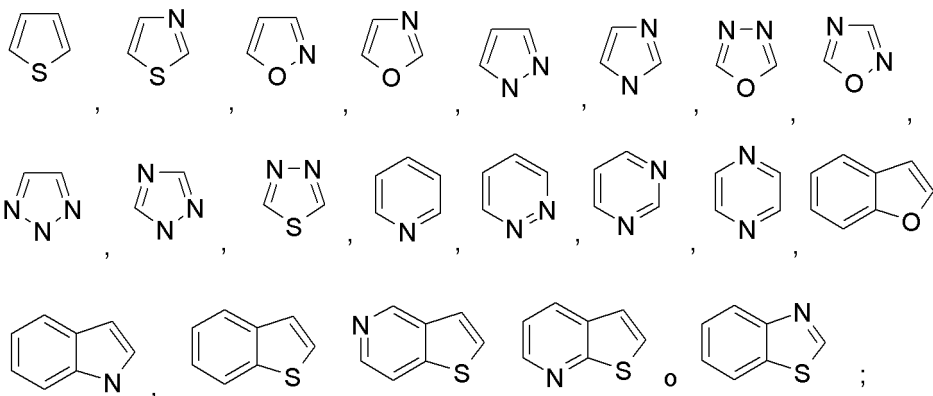
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

- 25 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropiraniilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



- 5 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiranilo;

en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyente alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

- 10 n es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0 ó 1;

p es independientemente 1 ó 2; e

y es 1 ó 2.

4. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

- 15 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n - Het;

- 20 o A es (CH₂)_n-(CR_aR_b)_n-(CH₂)_m-Het;

R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido adicionalmente con uno o más halos;

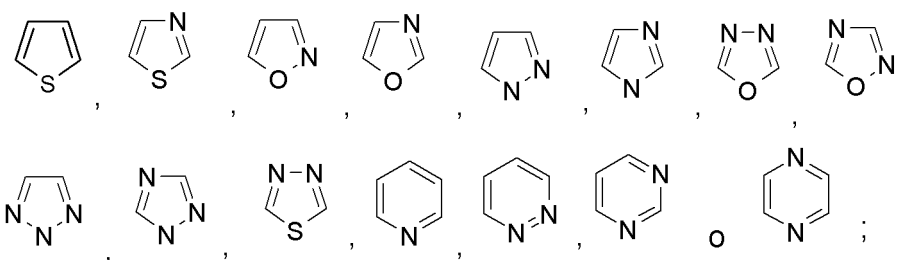
R_b es alquilo C₁₋₃;

o R_a y R_b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

- 25 uno o más de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b pueden estar reemplazados con oxígeno para formar un oxetano, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiranilo;

uno de los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo C₃₋₆ formado por R_a y R_b, puede estar reemplazado con nitrógeno para formar un grupo pirrolidinilo o piperidinilo;

Het es



5 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropirranilo;

en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

10 n es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0 ó 1;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1 ó 2.

5. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

15 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

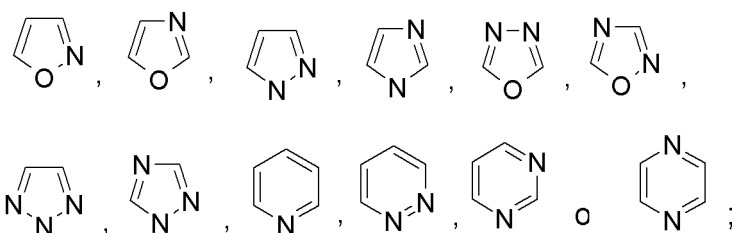
R₂ es CN;

R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n - Het;

20 Het es



25 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropirranilo;

en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es independientemente 0 ó 1;

30 p es independientemente 1 ó 2; e

y es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂OH;

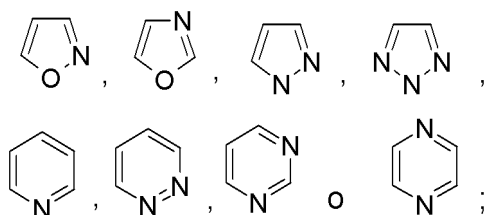
R₂ es CN;

5 R₃ es hidrógeno;

X es N;

A es (CH₂)_n - Het;

Het es



10 en donde Het puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre: halo, alquilo C₁₋₅, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₃, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, CH(CH₃)-O-alquilo C₁₋₃, C(CH₃)₂-OH, C(CH₃)₂-O-CH₃, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-CH₂OH, C(CH₃)₂-CH₂-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₅, C(O)N(CH₃)_p, N(alquilo C₁₋₃)_p, NH₂, C(O)NH₂, oxetano, oxetano-CH₃, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropirano;

15 en donde el sustituyente fenilo y piridilo en el Het puede estar adicionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, CN, OCH₃, alquilo C₁₋₃ o CF₃;

y el sustituyentes alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ en el Het puede estar adicionalmente sustituido con CN u OH;

n es 0;

p es independientemente 1 ó 2; y

y es 1 ó 2.

20 7. La combinación de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se selecciona de:

1-((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

25 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

30 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[2-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[3-metil-1-(2-pirimidinil)-3-pirrolidinil]metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

35 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(1-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 1-((5S,7S)-3-[4-cloro-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((7S)-3-(5-metoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloropiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 (2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)isoxazol-3-il)-2-metilpropil)carbonato de terc-butilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-((5S,7S)-3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-{3-[1-(etiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilpropil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metil-2-piridinil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(1-metiletil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(2-metilpropil)-5-isoxazolil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-(3-etil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-ciclopropil-5-isoxazolil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil)-1H-benzimidazol-6-

carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-fenil-5-isoxazolil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

5 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5-isoxazolil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-[3-(1-cianociclopropil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

10 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-ciclobutilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

15 1-(((5S,7S)-3-(4-(terc-butil)oxazol-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

20 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-metilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

25 1-(((5S,7S)-3-(3-(terc-butil)-4-fluoroisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(6-(terc-butil)piridazin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

30 1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirimidin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)isoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

35 1-(((5S,7S)-3-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(5-(terc-butil)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

40 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-3-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(3-(prop-1-en-2-il)isoxazol-5-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

45 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

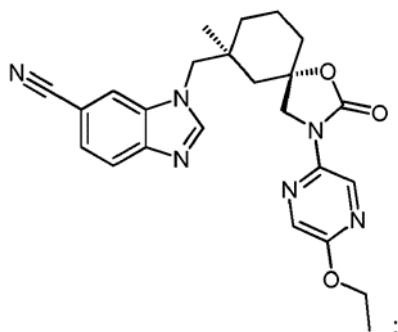
- 1-(((5S,7S)-3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 5 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-({3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-{{3-(1-benzotien-3-ilmetil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil}-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(6-fenil-2-piridinil)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-{{3-(4-clorofenil)-5-isoxazolil}metil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-{{3-fenil-5-isoxazolil}metil}-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-{{1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il}metil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-{{(5S,7S)-3-{{4-[3-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}metil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil}-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-{{3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il}metil}-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-{{5-fenil-3-piridinil}metil}-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo ;
- 25 4-cloro-1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-{2-metil-2-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(5-pirimidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-{2-[3-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilpropil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-{{3-[(metiloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil}-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-[2-metil-2-(3-{{(1-metiletil)oxi}metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

- 4-cloro-1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)]tetraidro-2H-piran-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 4-cloro-1-[[[(5S,7S)-3-[[4-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)]tetraidro-2H-piran-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[1-(2-piridinil)-3-pirrolidinil]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[1-(fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(4-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(ciclohexanil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-cloro-5-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-2-oxo-3-[[1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(3-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-7-metil-3-[[1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5R,7S)-7-metil-2-oxo-3-[[1-(fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)]metil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-[[[(5S,7S)-3-[[1-(5-cloro-3-piridinil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-[[[(5S,7S)-3-(4-cloro-3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il]metil]-1H-

- benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[4-bromo-3-(1,1-dimetiletil)-5-isoxazolil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[2,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((7S)-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-etoxipirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((5S,7S)-3-(3-metoxi-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-(3-etilpiridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

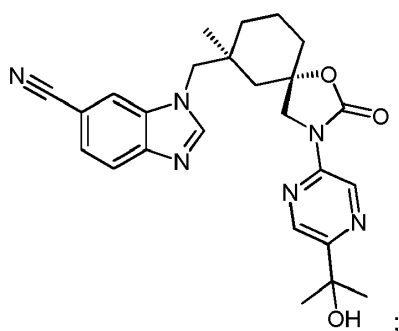
- 1-(((5S,7S)-3-(3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[5-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[6-(etiloxi)-3-piridazinil]-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(3-cloro-2-piridinil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-7-metil-3-[3-(metiloxi)-2-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((7S)-7-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 1-(((5S,7S)-3-[4,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((7-(hidroximetil)-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-7-metil-2-oxo-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 35 1-(((5S,7S)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 40 1-(((trans)-7-metil-2-oxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-[(3-bromotieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo; y
- 1-(((5S,7S)-3-(2-metil-2-[3-(1-(metiloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]dec-7-il)metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;
- 45 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipirazin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 1-(((5S,7S)-3-((4-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((5-etoxipiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 5 1-(((5S,7S)-3-((4-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 10 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)propan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- dimetilfosfinato de 2-((2-(5-((5S,7S)-7-((6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-3-il)pirazin-2-il)propan-2-il)oxi)etil ;
- 20 1-(((5S,7S)-3-(5'-fluoro-4-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-7-metil-3-(4-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 1-(((5S,7S)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 1-(((5S,7S)-3-(6-ciclopropil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 8. La combinación de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es 1-(((5S,7S)-3-(5-etoxipirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 9. La combinación de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-7-metil-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una combinación para uso en terapia en donde la combinación es una combinación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 5 11. Una combinación para uso en el tratamiento o la prevención de una afección en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de estrés respiratorio agudo, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuronales motores, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad (hiperreactividad/hiporreactividad) intestinal, incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y espasmo intestinal, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia, en donde la combinación es una combinación de
- 10 15 cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
12. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la combinación se administra por vía oral.
13. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la combinación se administra por vía intravenosa.
- 20 14. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la combinación se administra por inhalación.
15. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es insuficiencia cardíaca congestiva.
- 25 16. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la enfermedad es lesión pulmonar aguda.